

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Momelotinib (Omjjarra)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## **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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 31.10.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	20
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	23
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	54
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	67
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	70
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	84
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	84
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	90
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	93
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	96
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapienkosten .....	100
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	105
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	120
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	120
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	121
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	123
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	124
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	125
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	126

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	127
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	129

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Eingeschlossene Publikationen aus der SLR zur Epidemiologie der MF in Deutschland.....	43
Tabelle 3-2: Populationen für die Auswertung der Punktprävalenz und kumulativen Inzidenz in der Kassendatenanalyse.....	46
Tabelle 3-3: Behandlungsstatus innerhalb von Szenario 2 für die Auswertung der Periodenprävalenz in der Kassendatenanalyse.....	47
Tabelle 3-4: Punktprävalenz und kumulative Inzidenz der MF in Deutschland für das Jahr 2021 (Ergebnisse der Kassendatenanalyse).....	49
Tabelle 3-5: Extrapolierte Periodenprävalenz für behandelte MF-Patienten.....	52
Tabelle 3-6: Zusammenfassung der Prävalenz- und Inzidenzspannen für die Myelofibrose ..	54
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	55
Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Herleitung der Subpopulationen A und B von Momelotinib .....	56
Tabelle 3-9: Herleitung der Subpopulation A: JAKi-naive Patienten.....	58
Tabelle 3-10: Inzidenz der PMF, PV und ET in Deutschland getrennt nach Geschlecht .....	60
Tabelle 3-11: Herleitung der Inzidenz der symptomatischen PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland für das Jahr 2023 .....	61
Tabelle 3-12: Herleitung der Subpopulation B: Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten .....	63
Tabelle 3-13: Prognostizierte 5-Jahres-Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet .....	65
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	66
Tabelle 3-15: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF .....	68
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	85
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	89
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	91
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	94
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	96
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	98

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	99
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	100
Tabelle 3-24: Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen .....	110
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in Phase-3-Studien bei Erwachsenen mit Myelofibrose berichtet wurden.....	118
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung sowie..	122
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	125
Tabelle 3-28: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	128

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus der Myelofibrose – Risiko und medikamentöse Therapie.....	15
Abbildung 3-2: Anteil der malignen und benignen hämatologischen Neoplasien an allen meldepflichtigen Krebserkrankungen .....	24
Abbildung 3-3: Klinische Hauptmerkmale der MF .....	25
Abbildung 3-4: Risikostratifizierung mittels IPSS und DIPSS.....	30
Abbildung 3-5: Therapiealgorithmus der Myelofibrose – Risiko und medikamentöse Therapie.....	32
Abbildung 3-6: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Punktprävalenz und kumulativen Inzidenz für Szenario 2 im Jahr 2021.....	48
Abbildung 3-7: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Periodenprävalenz für das Jahr 2021 (1L-JAKi und/oder 2L+ MF-Behandlung Kohorte)....	50
Abbildung 3-8: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Periodenprävalenz für das Jahr 2021 (JAKi-vorbehandelt und 2L+ MF-Behandlung Kohorte) .....	51
Abbildung 3-9: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie der PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF .....	69

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L/2L	Erstlinientherapie/Zweitlinientherapie
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
ACVR1	Activin A-Rezeptor Typ 1
alloSJT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanintransaminase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartattransaminase
ASXL1	Additional Sex Combs-Like 1
ATC	Anatomisch-Therapeutische-Chemische (Klassifikation)
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAT	Best Available Therapy
BCR-ABL1	Breakpoint cluster region- Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best Supportive Care
CALR	Calreticulin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiesis-stimulating Agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IL	Interleukin
IPSS	International Prognostic Scoring System
IU	International Unit (Internationale Einheit)
IWG-MRT	International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
JAKi	Inhibitor der Janus-assoziierten Kinase
LE	Lungenembolie
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
MACE	Major adverse cardiovascular events (schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse)
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MF	Myelofibrose
MI	Myokardinfarkt
MIPSS70	Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients with Primary Myelofibrosis
MIPSS70+	Karyotype-enhanced MIPSS70

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MIPSSv2	MIPSS70+ Version 2.0
MPL	Thrombopoetin-Rezeptor (auch Myeloproliferative Leukemia Protein)
MPN	Myeloproliferative Neoplasm (myeloproliferative Neoplasie)
MTSS-Score	Myelofibrosis Transplant Scoring System
MYSEC-Score	Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Score
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial (Identifier Number)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMSC	Non-melanoma skin cancer (nicht-melanozytärer Hautkrebs)
OATP	Organo-Anion-Transporter-Peptide
OCT1	Organo-Kation-Transporter 1
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
Peg-IFN $\alpha$ -2a	Pegyliertes Interferon $\alpha$ -2a
P-gp	P-Glykoprotein
PL	Package Leaflet (Packungsbeilage)
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Myelofibrose nach essentieller Thrombozythämie
Post-PV-MF	Myelofibrose nach Polycythaemia vera
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RBC	Red Blood Cells (Erythrozyten)
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RUX	Ruxolitinib
SAL	Studienallianz Leukämie
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklassifikation
STAT	Signaltransduktor und Aktivator der Transkription
TNF	Tumornekrosefaktor
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Momelotinib (Handelsname: Omjara) wird angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten<sup>1</sup> 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 [1].

Am 5. August 2011 wurde eine Orphan Designation für Momelotinib zur Behandlung der PMF (EU/3/11/888), Post-PV-MF (EU/3/11/886) und Post-ET-MF (EU/3/11/887) von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ausgewiesen [2-4]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 07.12.2023 bestätigt [5]. Aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wird ein vollständiges Nutzenbewertungsdossier gemäß § 35a Abs. 1 SGB V mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) eingereicht.

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

Für Momelotinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zwei Patientenpopulationen relevant:

- Patientenpopulation a: Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie 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).
- Patientenpopulation b: Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie 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).

Daher ist die zVT für Momelotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- Ruxolitinib oder Fedratinib und eine individuelle Anämie-spezifische Behandlung (Patientenpopulation a und b)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Es fanden fünf Beratungsgespräche zu Momelotinib mit dem G-BA statt:

- 10. August 2022, Vorgangsnummer: 2022-B-130 [6]
- 21. Dezember 2022, Vorgangsnummer: 2022-B-261 [7]
- 03. Juli 2023, Vorgangsnummer: 2023-B-105 [8]
- 28. April 2025, Vorgangsnummer: 2025-B-048 [9]
- 10. Oktober 2025, Vorgangsnummer: 2025-B-223 [10]

In der Beratung 2025-B-223 mit Gespräch am 10. Oktober 2025 bestimmte der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet:

- Für Patienten, die nicht mit einem Januskinase-Inhibitor (JAKi) vorbehandelt sind:
  - Ruxolitinib oder Fedratinib
- Für Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden:
  - Fedratinib

Ergänzend führt der G-BA aus, dass für die gegebene Indikation davon ausgegangen wird, dass bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine behandlungsbedürftige Anämie vorliegt und in beiden Studienarmen einer klinischen Studie sachgerechte supportive Maßnahmen zur Behandlung der moderaten/schweren Anämie durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz stellen Epoetin alfa, Kortikosteroide sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie relevante Optionen zur Behandlung der moderaten/schweren Anämie dar [10].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Rahmen der im September 2025 erfolgten Aktualisierung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur MF wurde ein neuer Therapiealgorithmus etabliert [11]. Dieser nimmt erstmals die Anämie als zentralen Faktor für die Therapieentscheidung bei Patienten mit MF in den Fokus und empfiehlt für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Momelotinib als Mittel der Wahl bei Patienten mit klinisch symptomatischer, moderater bis schwerer Anämie (siehe Abbildung 3-1). Die Aktualisierung der deutschen Leitlinie spiegelt damit die Empfehlungen der internationalen NCCN-Leitlinie wider. Auch in dieser wird der Stellenwert der Anämie bei der Therapieentscheidung hervorgehoben, indem sie neben Momelotinib unter den in Deutschland verfügbaren antianämischen Therapien insbesondere die EK-Transfusionen sowie Ruxolitinib in Kombination mit Luspatercept oder ESA (Epoetin alfa und Darbepoetin alfa) empfiehlt [12].

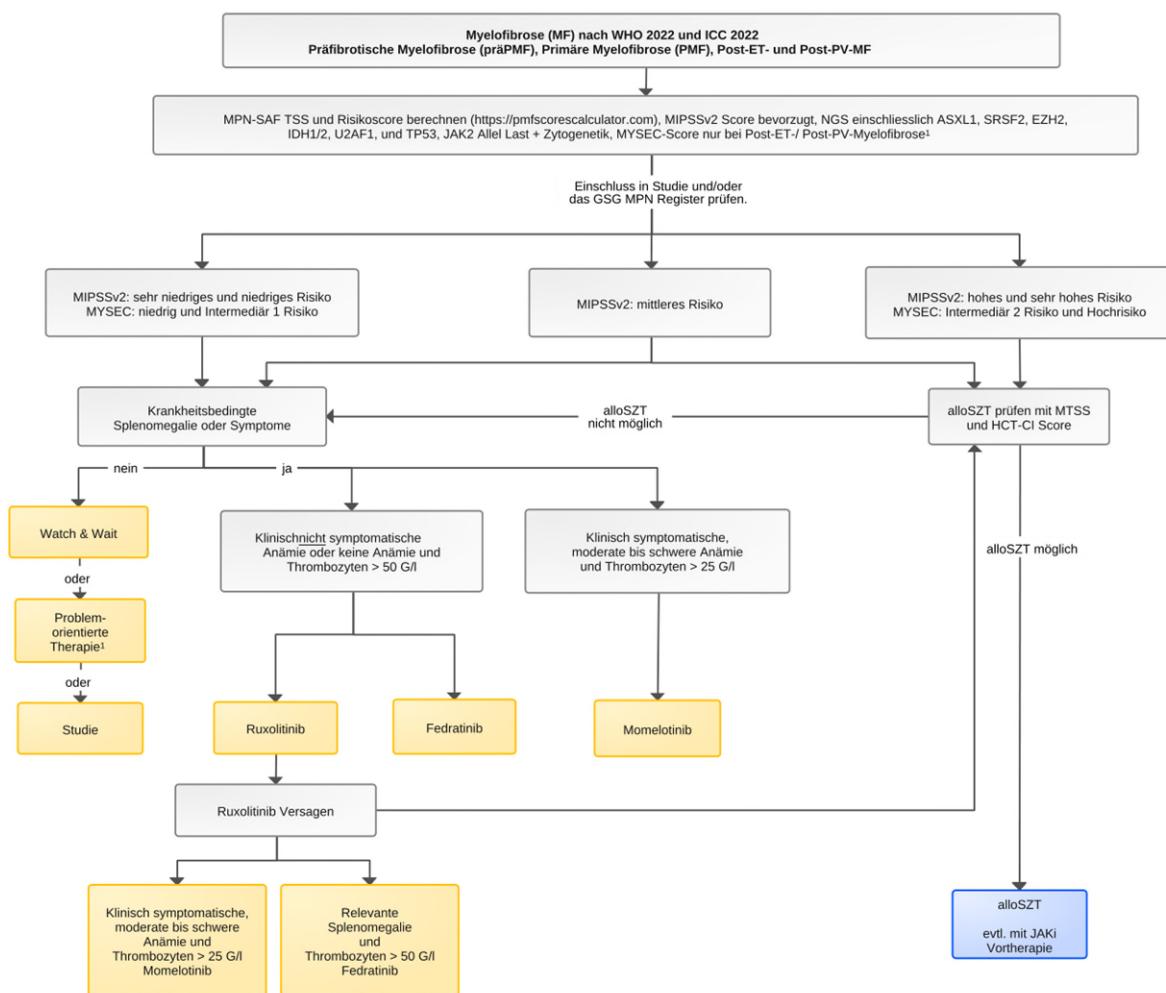


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus der Myelofibrose – Risiko und medikamentöse Therapie

Quelle: [11], <https://www.onkopedia.com/s/AS33SS>, Zugriff am 22.10.2025. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bei der Herleitung der zVT sind gemäß Entscheidungsalgorithmus des G-BA zur Bestimmung der zVT in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Da sich die Kriterien 1 bis 4 für Patientenpopulation a) und b) stark überschneiden, stellt GSK seine Position nachfolgend für beide Patientenpopulationen zusammen dar.

### Zu 1:

Im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung der Splenomegalie oder Symptome bei Patienten mit MF sind – neben Momelotinib – die beiden Wirkstoffe Ruxolitinib und Fedratinib zugelassen.

Da sich im Laufe der Behandlung mit Ruxolitinib und Fedratinib allerdings eine Anämie entwickeln oder verschlechtern kann, wird in der Fachinformation von Ruxolitinib und Fedratinib empfohlen, dass bei Entwicklung einer Anämie ggf. Bluttransfusionen verabreicht werden müssen [13; 14].

RBC-Transfusionen stellen eine der wichtigsten Behandlungsoptionen für die Anämie in der MF dar. Zur Vermeidung einer mit Komplikationen verbundenen Eisenüberladung kann die Gabe von RBC-Transfusionen in Kombination mit einer patientenindividuellen Chelatherapie erfolgen [8; 9; 11; 15]. Hierfür sind die Eisenchelatoren Deferasirox und Deferoxamin zugelassen.[9; 11; 12].

### Zu 2:

Grundsätzlich stehen als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen der MF eine allogene Stammzelltransplantation, eine Milzbestrahlung oder eine Splenektomie zur Verfügung [11].

Die allogene Stammzelltransplantation stellt zwar die einzige Behandlungsoption mit Heilungsaussicht dar, ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet von Momelotinib nicht indiziert, da hier ein nicht-kurativer, symptomatischer Therapieansatz im Vordergrund steht und die Stammzelltransplantation nur für ausgewählte Patienten aufgrund des therapieassoziierten Risikoprofils angezeigt ist [11]. Der klinische Stellenwert von

Milzbestrahlung und Splenektomie in der Therapie der MF wird als vernachlässigbar eingestuft. All diese Maßnahmen sind zudem mit erheblichen Risiken verbunden bzw. erfordern entsprechende Voraussetzungen seitens der Patienten und kommen daher im o. g. Anwendungsgebiet nicht regelhaft zur Anwendung [8; 11; 16].

### Zu 3:

Für die bereits aufgeführten JAKi Ruxolitinib und Fedratinib liegen neben ihrer Zulassung auch Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Ruxolitinib: Beschluss vom 06. November 2014 – Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care [17]
- Fedratinib: Beschluss vom 21. August 2025 – Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt [18]

### Zu 4:

Das Anwendungsgebiet von Momelotinib umfasst sowohl die Behandlung der Splenomegalie und/oder Symptome als auch explizit das Vorliegen einer moderaten bis schweren Anämie.

**Splenomegalie und/oder Symptome:** Sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien wird der Stellenwert von Ruxolitinib, Momelotinib und Fedratinib als Therapiestandard in der Behandlung der Splenomegalie und/oder Symptomen bei JAKi-naiven MF-Patienten hervorgehoben, wobei Fedratinib in der Realversorgung in Deutschland bei diesen Patienten eine vernachlässigbare Rolle spielt. Nach den Empfehlungen der aktualisierten nationalen Leitlinie beeinflusst eine behandlungsbedürftige Anämie wie im vorliegenden Anwendungsgebiet die Therapieentscheidung maßgeblich [11]. Nach Ruxolitinib-Vortherapie kommt in der Zweitlinienbehandlung neben einem Wechsel auf Momelotinib oder Fedratinib aufgrund eines Mangels an weiteren Therapiealternativen regelhaft eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib („Re-Challenge“) nach einer Dosisanpassung und/oder Therapieunterbrechung zum Einsatz. Daten aus der klinischen Praxis zeigen, dass Ärzte zur symptomatischen Behandlung der MF – trotz vorliegender Toxizitäten – im Rahmen einer Best Available Therapy häufig weiterhin Ruxolitinib einsetzen. So zeigte eine aktuelle Studie basierend auf deutschen Krankenkassen-Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2021, dass unter den Ruxolitinib-vorbehandelten MF-Patienten in der zweiten oder höheren Therapielinie 84,9% erneut eine Behandlung mit Ruxolitinib erhielten. Lediglich 4,6% dieser Patienten erhielten Fedratinib in der Zweitlinie trotz dessen arzneimittelrechtlicher Zulassung im Februar 2021 [12; 19; 20].

**Moderate bis schwere Anämie:** Der aktualisierte Onklopedia-Therapiealgorithmus definiert klar, dass das Vorliegen einer klinisch relevanten Anämie eine zentrale Rolle bei der Therapieentscheidung spielt und eine klare Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Anämie erforderlich macht [11]. Diese Differenzierung gilt entsprechend des Therapiealgorithmus unabhängig davon, ob die Patienten bereits einen JAKi erhalten haben oder nicht (JAKi-naive und -vorbehandelte Patienten). Auch in der NCCN-Leitlinie wird der

Stellenwert der Anämie bei der Therapieentscheidung hervorgehoben, indem sie neben Momelotinib unter den in Deutschland verfügbaren antianämischen Therapien insbesondere die RBC-Transfusionen sowie die Kombination von Ruxolitinib mit Luspatercept oder ESA (Epoetin alfa und Darbepoetin alfa) empfiehlt [12].

Das Vorliegen einer Anämie beeinflusst entsprechend die Auswahl der Therapie maßgeblich [11]. Insbesondere bei Patienten mit moderater bis schwerer Anämie besteht auch bei einer Therapieumstellung von Ruxolitinib auf Fedratinib die Problematik der Anämie und/oder Thrombozytopenie weiterhin bzw. würde diese bei einer JAKi-Monotherapie nicht adressiert werden, da Fedratinib, ebenso wie Ruxolitinib, myelosuppressiv wirkt. Zusätzliche Anämiebehandlungen zur Therapie mit JAKi, insbesondere RBC-Transfusionen, sind daher integraler Bestandteil der Standardbehandlung von MF-Patienten mit behandlungsbedürftiger Anämie [11; 14; 21; 22].

Ohne Momelotinib am Markt besteht für die anämische Patientengruppe ein besonderer therapeutischer Bedarf, der durch Ruxolitinib oder Fedratinib allein nicht gedeckt wird. Eine zVT, die lediglich aus einem JAKi besteht, würde somit den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht adäquat abbilden, da sie die spezifische Herausforderung bei MF-Patienten mit Anämie unberücksichtigt ließe. Auch der G-BA stellt fest, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine behandlungsbedürftige Anämie vorliegt und setzt voraus, dass „sachgerechte supportive Maßnahmen zur Behandlung der moderaten/schweren Anämie durchgeführt werden“ [9].

Es ist daher anzunehmen, dass – ohne Momelotinib am Markt – der allgemein anerkannte Therapiestandard, sowie der reale Versorgungskontext für anämische Patienten durch die Kombination aus:

1. einem JAKi (Ruxolitinib oder Fedratinib) zur Behandlung der Splenomegalie und/oder Symptome

**und**

2. einer individuellen Anämie-spezifischen Behandlung

wiedergegeben wird.

In der Gesamtbetrachtung des geplanten Anwendungsgebietes ergibt sich daher eine zVT bestehend aus Ruxolitinib oder Fedratinib in Kombination mit einer zusätzlichen individuellen Anämie-spezifischen Behandlung sowohl für JAKi-naive als auch Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten.

### **Fazit:**

Für die Behandlung der Splenomegalie und/oder Symptome bei JAKi-naiven MF-Patienten werden in relevanten Leitlinien Ruxolitinib, Momelotinib und Fedratinib als Therapiestandard empfohlen [11; 12]. In der Realversorgung spielt Fedratinib bei JAKi-naiven Patienten in

Deutschland jedoch eine untergeordnete Rolle. Nach einer Ruxolitinib-Vortherapie wird in der Zweitlinie neben einem Wechsel auf Momelotinib oder Fedratinib mangels weiterer Therapiealternativen häufig eine „Re-Challenge“ mit Ruxolitinib durchgeführt [11]. Da Momelotinib das zu bewertende Arzneimittel darstellt, kann es nicht als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Der aktualisierte Onkopedia-Therapiealgorithmus definiert darüber hinaus klar, dass das Vorliegen einer klinisch relevanten Anämie eine zentrale Rolle bei der Therapieentscheidung spielt und eine klare Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Anämie erforderlich macht [11]. Internationale Leitlinien, wie die der NCCN, unterstreichen die Bedeutung einer Kombinationstherapie bestehend aus einem JAKi und einer zusätzlichen Anämie-spezifischen Behandlung bei MF-Patienten mit Anämie [12].

Eine alleinige Behandlung mit einem JAKi spiegelt somit nicht den realen Versorgungskontext und den, ohne Momelotinib am Markt, ungedeckten medizinischen Bedarf der anämischen Patienten wider. Eine Ergänzung der JAKi-Therapie um eine individuelle Anämie-spezifische Behandlung für die Zielpopulation von Momelotinib ist somit – auch nach Ansicht des G-BA – unerlässlich [10].

Daher ist die zVT für Momelotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- Ruxolitinib oder Fedratinib und eine individuelle Anämie-spezifische Behandlung (Patientenpopulation a und b)

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die VerfO des G-BA, das SGB V, die Fachinformation von Momelotinib, Fedratinib und Ruxolitinib, die Orphan Drug Designation, der Maintenance Report des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) sowie die Niederschriften der Beratungsgespräche mit dem G-BA vom 10. August 2022, 21. Dezember 2022, 03. Juli 2023, 28. April 2025 und 10. Oktober 2025 als Quellen verwendet. Zusätzlich wurde eine Handrecherche in wissenschaftlichen Literaturdatenbanken und auf der Homepage des G-BA durchgeführt.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2025. Fachinformation Omjara Filmtabletten - Stand der Information: März 2025.
2. European Medicines Agency (EMA) 2013. EU/3/11/886: Public summary of opinion on orphan designation N-(cyanomethyl)-4-(2-{[4-(morpholin-4-yl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)benzamide, dihydrochloride salt for the treatment of post-polycythaemia vera myelofibrosis.
3. European Medicines Agency (EMA) 2013. EU/3/11/887: Public summary of opinion on orphan designation N-(cyanomethyl)-4-(2-{[4-(morpholin-4-yl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)benzamide, dihydrochloride salt for the treatment of post-essential thrombocythaemia myelofibrosis.
4. European Medicines Agency (EMA) 2013. EU/3/11/888: Public summary of opinion on orphan designation N-(cyanomethyl)-4-(2-{[4-(morpholin-4-yl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)benzamide, dihydrochloride salt for the treatment of primary myelofibrosis.
5. European Medicines Agency (EMA) 2024. Orphan Maintenance Assessment Report: Momelotinib.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-130 Momelotinib zur Behandlung der Splenomegalie.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-261 Momelotinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome und Anämie.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-105.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-048 Momelotinib zur Behandlung der Splenomegalie.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-223.

11. Grießhammer, M., Al-Ali, H. K., Baerlocher, G. M., Döhner, K., Heidel, F. H., Koschmieder, S., Kröger, N., Petrides, P. E. & Wolf, D. 2025. Leitlinie Myelofibrose, ICD10: D47.1, D47.4, Stand: September 2025. *Onklopedia*.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Guidelines Version 2.2025 Myeloproliferative Neoplasms.
13. Novartis Europharm Limited 2025. Fachinformation Jakavi® Tabletten - Stand der Information: Juni 2025.
14. Bristol Myers Squibb (BMS) 2025. Fachinformation Inrebic® 100 mg Hartkapseln - Stand der Information: Juni 2025.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Momelotinib (D-1040), 24. Juni 2024.
16. Mesa, R. A., Nagorney, D. S., Schwager, S., Allred, J. & Tefferi, A. 2006. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: Outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*, 107, 361–70.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. 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. BAnz AT 15.12.2014 B4.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose). Vom 21. August 2025.
19. Griesshammer, M., Baerlocher, G. M., Döhner, K., Gisslinger, H., Koschmieder, S., Petrides, P. E. & Lengfelder, E. 2023. Leitlinie Primäre Myelofibrose (PMF). ICD-10 D47.1. Stand: Dezember 2023. *Onklopedia*.
20. Slowley, A., Weinmann, S., d'Estrube, T., Phiri, K., Karl, F. M., Gleißner, E., Mueller, S., Junker, S. & Göthert, J. R. 2024. Myelofibrosis and anemia: A German claims data analysis to describe epidemiology and current treatment. *European journal of haematology*, 113, 704–15.
21. Pardanani, A., Harrison, C., Cortes, J. E., Cervantes, F., Mesa, R. A., Milligan, D., Masszi, T., Mishchenko, E., Jourdan, E., Vannucchi, A. M., Drummond, M. W., Jurgutis, M., Kuliczkowski, K., Gheorghita, E., Passamonti, F., Neumann, F., Patki, A., Gao, G. & Tefferi, A. 2015. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 1, 643–51.

22. Talpaz, M. & Kiladjian, J.-J. 2021. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia*, 35, 1–17.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Momelotinib ist indiziert zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden [1].

Die Myelofibrose (MF) ist eine seltene, klonale, maligne, hämatologische Erkrankung [2; 3]. Sie ist gekennzeichnet durch die fehlregulierte, konstitutive Aktivierung des JAK-Signaltransduktork-und-Aktivator-der-Transkription(STAT)-Signalwegs und in der Folge durch klonale Proliferation der hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen sowie progrediente Verfaserung (Fibrosierung) des Knochenmarks [4-6].

#### Überblick über die Erkrankung

Neben der ET und der PV zählt die MF zur Gruppe der klassischen *BCR-ABL1*(*breakpoint cluster region- Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*)-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) [4-7]. Auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) wurde für den Zeitraum 2017 bis 2019 festgestellt, dass die malignen und benignen hämatologischen Erkrankungen etwa 5% aller meldepflichtigen Krebserkrankungen in Deutschland ausmachen. Hieran stellen die *BCR-ABL1*-negativen MPN einen Anteil in Höhe von 12% dar (Abbildung 3-2) [7]. Bei den MPN handelt es sich um Erkrankungen des höheren Alters, die meist nach dem 60. Lebensjahr diagnostiziert werden [3; 7; 8], mit einem medianen Alter bei Diagnosestellung der MF von 66 Jahren [3]. Es ist anzumerken, dass die Diagnose aufgrund der Fortschritte in der genetischen Diagnostik zunehmend früher erfolgen kann. Die MF wird häufiger bei Männern nachgewiesen [3; 7], mit einem Geschlechterverhältnis (Männer:Frauen) von 3:2 bei der PMF [3].

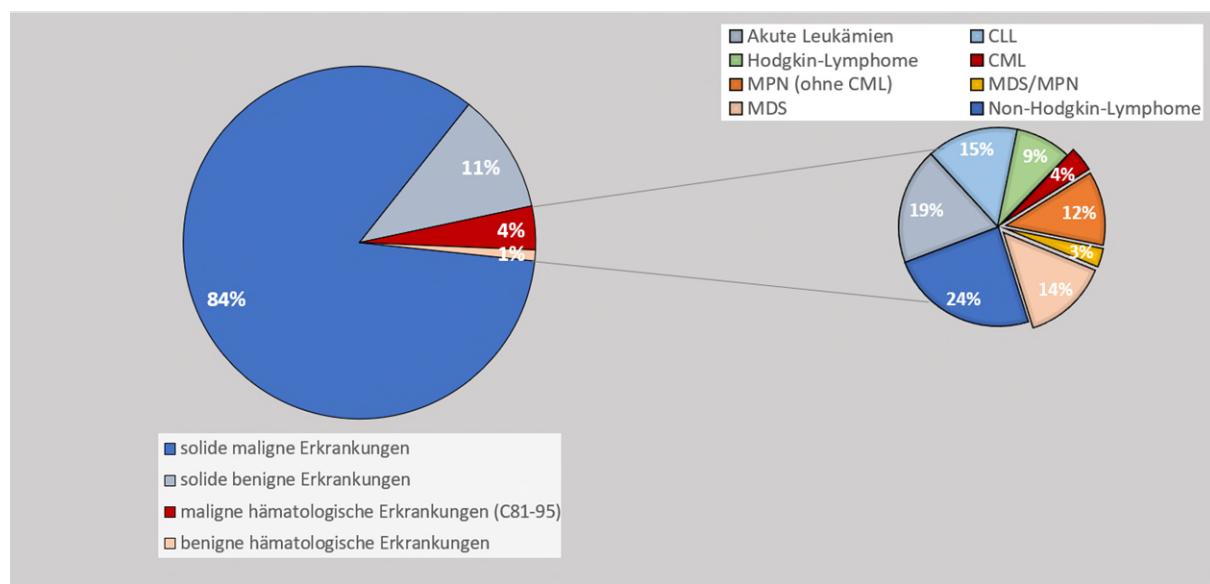


Abbildung 3-2: Anteil der malignen und benignen hämatologischen Neoplasien an allen meldepflichtigen Krebserkrankungen

C00–97 (ohne C44), D00–09 (ohne D04), D32–33, D35.2–4, D39.1, D41.4, D42–43, D44.3–5, D45–46, D47.1/3–5 – in Deutschland 2017–2019. Modifiziert nach: [7]. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die PMF tritt als De-novo-Erkrankung der MF auf, welche ohne eine direkte Vorerkrankung entsteht. Daneben kann sich die MF sekundär aus einer PV oder ET aufgrund einer fibrotischen Transformation und fortschreitenden Knochenmarkfibrose entwickeln (Post-PV-MF oder Post-ET-MF) [3; 9–11]. Im Rahmen einer Analyse von Patientenakten aus 15 Krankenhäusern (Großbritannien) zeigte sich ein Anteil von 63% für die PMF bzw. 37% für die Post-ET- und Post-PV-MF, gemessen an allen analysierten MF-Patienten (N=200) [12]. Daten des deutschen MPN-Registers verweisen auf einen Anteil von etwa 73,4% für die PMF und 26,6% für die Post-PV- und Post-ET-MF (N=154) [13].

Das Anwendungsgebiet von Momelotinib umfasst Patienten mit moderater bis schwerer Anämie bei PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF. Das vorliegende Nutzenbewertungsdossier bezieht sich somit auf die MF insgesamt (primäre und sekundäre Formen).

### **Pathogenese und klinische Merkmale der MF**

Gemäß des o. g. Anwendungsgebiets stellt die Behandlung mit Momelotinib auf Patienten ab, deren individuelles klinisches Krankheitsbild durch die drei Hauptmerkmale der MF gekennzeichnet ist: Splenomegalie, konstitutionelle Symptome sowie Zytopenie (Abbildung 3-3) – es ist anzumerken, dass Anämie den Großteil der Zytopenien darstellt [3; 12; 14–19].

Der überwiegende Teil der Patienten in einem niedriggradigen Erkrankungsstadium der MF ist asymptomatisch [3; 6; 10; 20; 21]. Die höhergradigen MF-Stadien sind durch die Knochenmarkfibrose mit ineffektiver Hämatopoiese geprägt [10].

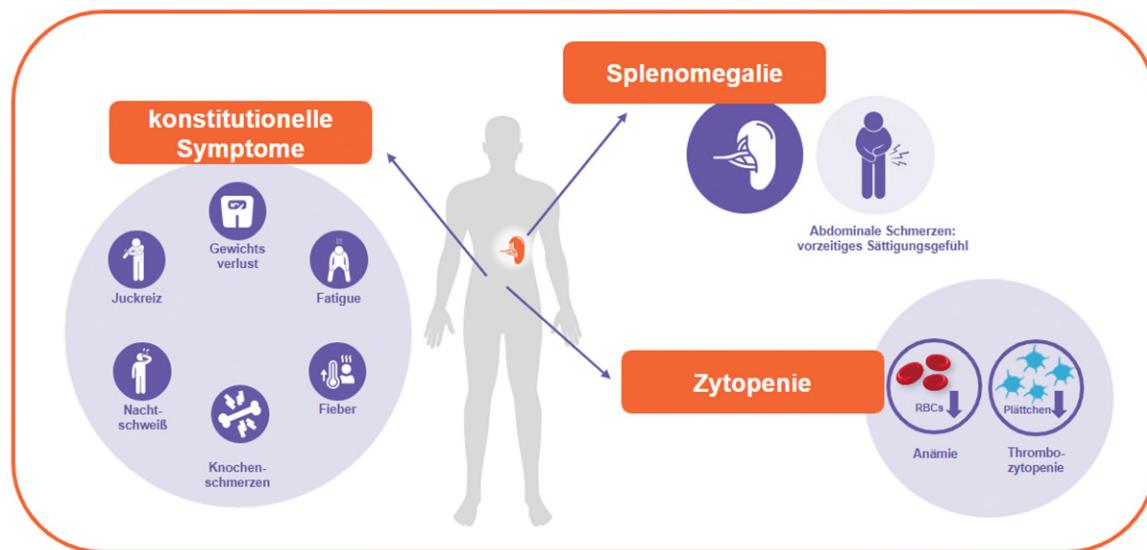


Abbildung 3-3: Klinische Hauptmerkmale der MF

Modifiziert nach: [21]. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

### **JAK-STAT-vermittelte Splenomegalie & konstitutionelle Symptome**

Die Ätiologie der MF ist bisher noch nicht gänzlich aufgeklärt [22]. Mindestens die Hälfte aller Patienten mit PMF weist jedoch eine Punktmutation im JAK2-Gen auf [23-26]; diese „Treibermutation“ wird auch bei Patienten mit ET und PV beobachtet, von denen auf Basis von deutschen Registerdaten rund 12% bzw. 13% – gemessen an der Gesamtzahl aller Patienten mit diagnostizierter ET bzw. PV – eine Post-ET-MF oder Post-PV-MF entwickeln [13]. Die Mutation bedingt die konstitutive Aktivierung von STAT und eine Hypersensibilität gegenüber Zytokinen, welche sich bei der PV durch eine Erythropoetin(EPO)-unabhängige erythroide Koloniebildung zeigen kann [27]. Darüber hinaus konnten weitere die Aktivierung des intrazellulären JAK-STAT-Signalwegs bedingende Mutationen bei Patienten mit MPN identifiziert werden, wie z. B. im *Calreticulin(CALR)*-Gen oder im *Thrombopoetin-Rezeptor*-Gen (auch Myeloproliferative Leukemia Protein; *MPL*) [4-6; 10] sowie nicht MPN-spezifische Mutationen, wie z. B. im Gen *Additional Sex Combs-Like 1 (ASXL1)* [5; 10].

Zusätzlich aktivieren proinflammatorische Zytokine, die eine wichtige Rolle für die klinische Manifestation und in der Pathogenese der MF spielen (u. a. Interleukin-6 [IL-6]), JAK1- und JAK2-gesteuerte Signalwege [28]. Die Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs trägt wesentlich zur Splenomegalie und Manifestierung konstitutioneller Symptome bei Patienten mit MF bei und übernimmt somit eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung [5; 6].

Die Splenomegalie zählt zu den charakteristischen klinischen Manifestationen der MF und steht in direktem Zusammenhang mit der krankheitsbedingt fortschreitenden extramedullären Hämatopoiese in der Milz. Die Ausprägung der entsprechenden Symptome korreliert mit der Milzgröße [29]. Die Diagnose der Splenomegalie erfolgt durch Bildgebung oder primär durch Palpation. Eine Vergrößerung liegt in der Regel vor, wenn die Milz von >5 cm unterhalb des linken Rippenbogens tastbar ist [10]. Zu den häufig berichteten Symptomen im Kontext der MF bedingten Splenomegalie zählen abdominale Schmerzen infolge einer Kompression des

Magens (im linken oberen Quadranten des Bauches), ein vorzeitiges Sättigungsgefühl und unter Umständen Gewichtsverlust [30; 31]. Komplikationen können darüber hinaus ein Milzinfarkt oder ein Fortschreiten einer bestehenden Zytopenie aufgrund einer Milzsequestrierung sein [21; 31-35].

Neben den durch die Splenomegalie hervorgerufenen Beschwerden können sich klinisch auch MF-assoziierte konstitutionelle Symptome manifestieren, die aufgrund einer abnormen Zytokinproduktion und Entzündung als Folge der konstitutiven Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs auftreten. Sie äußern sich häufig in Form von Fatigue, Nachtschweiß, Fieber, Kachexie, Knochenschmerzen, Juckreiz und Gewichtsverlust [36; 37]. Diese konstitutionellen Symptome werden bei der Diagnosestellung und Risikostratifizierung der MF berücksichtigt [9; 10].

Insgesamt werden die MF-bedingte Splenomegalie und die konstitutionellen Symptome der MF mit einer verminderten Lebensqualität der betroffenen Patienten in Verbindung gebracht [38; 39].

### **Anämie bei MF**

Insgesamt 38% aller Patienten mit MF weisen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose einen Hämoglobin(Hb)-Wert <10 g/dl auf und sind somit bereits anämisch. Annähernd alle Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie, davon 60% der Patienten bereits innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung [3; 30; 40-43]. Eine Anämie kann sowohl als Folge des Fortschreitens der Erkrankung als auch der zur Behandlung der MF eingesetzten Medikamente auftreten [3; 30; 40; 41].

Die Anämie ist mit 68% die am häufigsten auftretende Zytopenie bei Patienten mit MF, gefolgt von der Thrombozytopenie (34% aller Patienten), die das Blutungsrisiko erhöht, und der Neutropenie (19%) [2; 19; 43]. Sie ist neben der Splenomegalie das zweithäufigste Krankheitsmerkmal, das bereits während der initialen Diagnosestellung vorliegt [3; 12].

Per Definition wird eine Anämie allgemein als Zustand verstanden, bei dem die Zahl der zirkulierenden Erythrozyten (Red Blood Cells, RBC) und damit der Hb-Wert vermindert sind [44; 45]. Gemäß den Kriterien der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) ist ein Hb-Wert <10 g/dl einer moderaten Anämie und ein Hb-Wert <8 g/dl einer schweren Anämie zuzuordnen [46]. Auf Basis der klinischen Praxis wird ein Hb-Wert <10 g/dl als Richtwert für eine behandlungsbedürftige Anämie allgemein anerkannt [47-49]. Die Unterschreitung eines Hb-Werts von 10 g/dl stellt somit ein relevantes Einschlusskriterium im Rahmen von Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung einer Anämie dar [50-54]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP; Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA definiert moderate bis schwere Anämie ebenfalls ab einem Hb-Wert <10 g/dl [55].

Anämie bei MF ist das Ergebnis eines multifaktoriellen Prozesses, der nicht vollständig geklärt ist [56]. Eine häufige Ursache ist die überschießende Aktivierung der Activin A-Rezeptor Typ 1 (auch als *Activin Receptor-Like Kinase-2* bezeichnet, ACVR1)-

Hepcidin-Achse [56]. Ein hoher Hepcidinspiegel kann die Eisenhomöostase beeinträchtigen [57-61] und zu einer verringerten Eisenaufnahme aus dem Darm, erhöhten Eiseneinlagerung in den Makrophagen und dadurch geringeren Eisenverfügbarkeit für eine effektive Erythropoese führen [60; 62]. Die Hepcidinproduktion kann darüber hinaus über eine IL-6-vermittelte Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs als Folge der chronischen Erhöhung proinflammatorischer Zytokine stimuliert werden [63]. Somit können sowohl die überschießende Aktivierung von ACVR1 als auch die Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs zu einer gestörten Eisenhomöostase bzw. eisenbedingten Anämie bei MF-Patienten beitragen [56].

Symptome im Zusammenhang mit einer MF-bedingten Anämie umfassen u. a. körperliche Schwäche/Kraftlosigkeit, Fatigue, Palpitationen, kompensatorische Tachykardie, Knochenschmerzen und Dyspnoe (bei Anstrengung oder im Ruhezustand). Bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen und/oder vorbestehender Herzinsuffizienz kann es außerdem zu ischämischen Komplikationen kommen [22; 64].

Insgesamt ist eine Anämie als negativer prognostischer Faktor für das Überleben und Auftreten krankheitsbedingter Komplikationen bei Patienten mit MF anzusehen [2; 43]. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie und einem kürzeren Gesamtüberleben, welcher darüber hinaus durch den Schwergrad der Anämie beeinflusst wird [54; 65]. So zeigt eine Untersuchung von Nicolosi *et al.*, dass Patienten mit MF ohne Anämie im Median eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 7,9 Jahren haben, während eine schwere Anämie (definiert als  $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ ) mit einem deutlich verkürzten medianen Überleben von etwa 2,1 Jahren assoziiert ist. Außerdem stellt die Analyse fest, dass bereits eine milde Anämie (definiert als  $\text{Hb} \geq 10 \text{ g/dl}$ , aber unterhalb des Lower Limit of Normal, adjustiert für das Geschlecht) bei Männern mit einem verkürztem Überleben assoziiert war und eine schwere Anämie (definiert als  $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ ) im Vergleich zu einer moderaten Anämie mit einem 1,5-fachen Mortalitätsrisiko einhergeht (medianes Gesamtüberleben milde vs. schwere Anämie; 4,9 Jahre vs. 2,1 Jahre) [54]. Auch das häufig mit einer Anämie im Zusammenhang stehende Auftreten einer Thrombozytopenie (Thrombozyten  $< 100 \times 10^9/\text{l}$ ) ist mit negativen prognostischen Auswirkungen verbunden und wird mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Masarova *et al.* berichteten im Kontext einer schweren Thrombozytopenie ( $< 50 \times 10^9/\text{l}$ ) von einem besonders kurzen Überleben (<12 Monate); Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/\text{l}$  bzw. zwischen  $50-100 \times 10^9/\text{l}$  weisen im Vergleich zu Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $> 100 \times 10^9/\text{l}$  ein um 2,8- bzw. 1,4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [66]. Darüber hinaus gehen Anämien und Thrombozytopenien i. d. R. mit weiteren supportiven Maßnahmen einher (insb. Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten; für eine harmonisierte Darstellung im Dossier als RBC-Transfusionen bezeichnet), die mit einer zusätzlichen Belastung für die Patienten verbunden sind [10; 67-70].

Eine Anämie führt für nahezu alle Patienten im Laufe der Zeit zu einer Abhängigkeit von RBC-Transfusionen [3; 43], welche einen Indikator für ein Fortschreiten der MF darstellt [35]. Eine Studie der Mayo Clinic bei Patienten mit PMF (N=1.000), die im Zeitraum zwischen 1977 bis 2011 behandelt wurden, lieferte grundlegende klinische Erkenntnisse und Informationen zu

Laborparametern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie zum Zeitpunkt der Überweisung an die Mayo Clinic. Innerhalb eines Jahres ab Diagnose waren 45% der Patienten mit MF bereits von einer RBC-Transfusion abhängig waren [3].

Die Abhängigkeit von RBC-Transfusionen stellt für die Patienten eine wesentliche Belastung dar und birgt ein erhebliches Risiko für schwerwiegende Komplikationen, Infektionen und Nebenwirkungen, zu denen u. a. Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität gehören können. Nach ca. 10 bis 20 RBC-Transfusionen entwickeln die Patienten i. d. R. eine Eisenüberladung [70], die mehrere Organsysteme beeinträchtigen und sich z. B. in Form von Diabetes, chronischer Fatigue, Gelenkbeschwerden, sexuellen Funktionsstörungen und Osteoporose äußern kann [69]. Auch konnten Gerds et al. (2022) nachweisen, dass transfusionsabhängige Patienten mit MF eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an unerwünschten Ereignissen (UE) (einschließlich hämatologischer, nicht-anämischer UE und nicht-hämatologischer UE) gegenüber transfusionsunabhängigen Patienten mit MF aufzeigen. Häufige Transfusionsbesuche beim Arzt können zudem zu vermehrten Arbeitsausfällen, Gesundheitskosten und weiteren Beeinträchtigungen wie einer eingeschränkten privaten Planbarkeit, einem dauerhaften Termin- und Reiseaufwand sowie einer zunehmenden emotionalen Belastung führen [71; 72]. Ein breiter Evidenzkörper zeigt zudem einen klaren Zusammenhang zwischen einer Transfusionsabhängigkeit bei MF und einem damit verbundenen verringerten Gesamtüberleben [73]. Aufgrund der beschriebenen Symptomlast korreliert die Lebensqualität negativ mit dem RBC-Transfusionsbedarf [74]. Somit werden RBC-Transfusionen i. d. R. als „Last-Line“-Therapie bzw. regelhaft nur bei Patienten mit einer schweren Anämie ( $Hb < 8 \text{ g/dl}$ ) empfohlen [56] – dennoch stellen sie für die meisten MF-Patienten mit Anämie die einzige symptomatische Behandlungsoption dar, wobei die Grunderkrankung damit nicht adressiert wird [35].

In der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Momelotinib am 24.06.2024 betonten die klinischen Experten, dass sowohl die Verminderung der Transfusionslast als auch die Verlängerung der Intervalle zwischen zwei Transfusionsbehandlungen eine patientenrelevante Therapieverbesserung darstellt und für eine wichtige Verbesserung der Lebensqualität sorgt [68]. Dass die vollständige Vermeidung von RBC-Transfusionen über  $\geq 24$  Wochen unabhängig vom Transfusionsstatus zu Therapiebeginn und damit sowohl für transfusionsbedürftige als auch nicht transfusionsbedürftige Patienten per se patientenrelevant ist, wurde vom G-BA bereits in einem vorangegangen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Akute Myeloische Leukämie anerkannt (Vorgangsnummer: 2021-06-15-D-696). Unter Berücksichtigung aller genannten Aspekte belegt die Analyse der Gesamtpopulation somit in ihrer Aussagekraft uneingeschränkt die positiven Ergebnisse von Momelotinib zur Transfusionsunabhängigkeit [75].

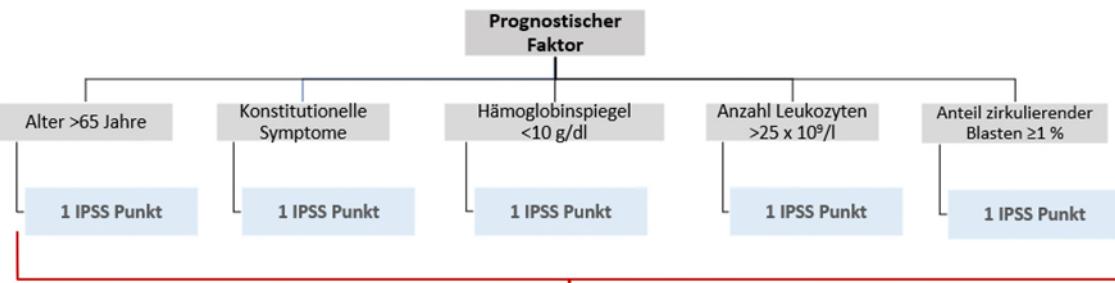
### **Diagnosestellung und Risikoklassifikation der MF**

Die initialen MF-Stadien verlaufen größtenteils asymptomatisch. Daher werden erste Anzeichen, die auf eine MF hindeuten (z. B. Blutbildveränderungen), häufig bei Routineuntersuchungen festgestellt [10]. Die Diagnose der PMF bzw. Post-PV- oder Post-ET-MF erfolgt anhand der Klassifikation der World Health Organization (WHO).

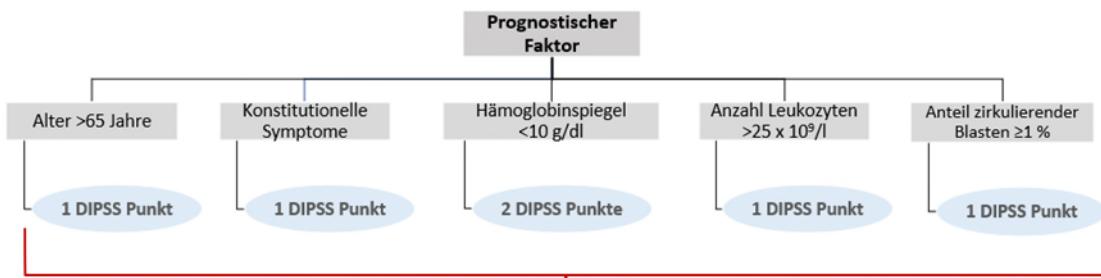
Die Kriterien für die Post-PV- oder Post-ET-MF wurden von der International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) aus dem Jahr 2008 adaptiert. Die Diagnose der Post-PV- oder Post-ET-MF erfordert die Dokumentation einer früheren Diagnose einer PV oder ET gemäß den WHO-Kriterien, die Entwicklung einer Knochenmarkfibrose, in Abhängigkeit des Schweregrads (Grad zwei bis drei auf einer Skala von null bis drei), sowie mindestens zwei Nebenkriterien. Insgesamt berücksichtigen die Diagnosekriterien sowohl klinische Befunde (tastbare Splenomegalie) als auch Laborparameter (Blutbild, Molekulargenetik, etc.). Der Befund einer Knochenmarkhistologie muss bei Diagnosestellung obligat vorliegen [10].

Vor dem Hintergrund des heterogenen Krankheitsverlaufs der MF erfolgt die Stratifizierung der Krankheitsschwere in Risikoklassen mittels internationaler Scoring-Systeme [10]. Der IWG-MRT aus dem Jahr 2009, auch bekannt als International Prognostic Scoring System (IPSS) [2], und der dynamische IPSS (DIPSS) [76] stellen etablierte – und somit für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier relevante – Prognoseskalen dar. Während der IPSS zur Schätzung der Überlebensdauer nur für den Zeitpunkt der Diagnosestellung validiert ist [2], ist der DIPSS für die Prognose der Überlebensdauer zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf geeignet. Zudem misst der DIPSS, basierend auf den zugrundliegenden Daten, dem Vorliegen einer krankheitsbedingten Anämie ein höheres prognostisches Gewicht bei [77]. Darüber hinaus existieren weitere Scoring-Systeme; der DIPSS-Plus Score, der eine Weiterentwicklung des DIPSS darstellt [78] sowie neuere und mutationsbasierte Prognosemodelle, zu denen der „mutation-enhanced international prognostic scoring system for transplant-age patients“ (MIPSS70) [79] bzw. der „karyotype-enhanced MIPSS70“ (MIPSS70+) sowie MIPSS70+ Version 2.0 [80] gehören. Für die Prognoseabschätzung von Patienten mit Post-PV-MF oder Post-ET-MF, ist der Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Score (MYSEC-Score) validiert [81] und sollte daher für diese Patienten verwendet werden.

Sowohl der IPSS als auch der DIPSS werden zur Klassifizierung von Patienten in eine von vier Risikogruppen (Niedrigrisiko, Intermediärrisiko 1, Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko) herangezogen. Für den IPSS und DIPSS wurden für die Eingruppierung in die vier Risikogruppen folgende prognostische Faktoren identifiziert: Alter >65 Jahre, Vorliegen konstitutionelle Symptome, Hb-Spiegel <10 g/dl (im IPSS mit 1 und im DIPSS mit 2 Punkten bewertet), Anzahl der Leukozyten  $>25 \times 10^9/l$  und Anteil zirkulierender Blasten  $\geq 1\%$  (Abbildung 3-4). Die Gruppen unterscheiden sich im medianen Überleben. So sind das Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko mit einer schlechten Gesamtprognose und einem begrenzten Überleben verbunden [10; 82].



Risikogruppe	Summe der Punkte	Medianes Gesamtüberleben (Jahre)
Niedrig	0	11,3
Int-1	1	7,9
Int-2	2	4,0
Hoch	3-5	2,3



Risikogruppe	Summe der Punkte	Medianes Gesamtüberleben (Jahre)
Niedrig	0	Nicht erreicht
Int-1	1-2	14,2
Int-2	3-4	4
Hoch	5-6	1,5

Abbildung 3-4: Risikostratifizierung mittels IPSS und DIPSS

Modifiziert für IPSS nach [2] und für DIPSS nach [76].

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In Bezug auf das o. g. Anwendungsgebiet liegen Daten für das 10-Jahresüberleben von PMF-Patienten vor. Etwa 55% der an PMF Erkrankten versterben innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung [8]. Für alle MF-Formen besteht ein erhöhtes Risiko in eine akute myeloische Leukämie (AML) überzugehen [6; 10; 20], was mit einem stark reduzierten Überleben (medianen Überlebenszeit von 3,6 Monaten) assoziiert ist [79]. Der Übergang in eine AML zählt

mit 20% neben kardiovaskulären Erkrankungen (12%) und Infektionen (10%) zu den häufigsten Todesursachen im Zusammenhang mit der MF [10].

### Charakterisierung der Zielpopulation

Patienten in der Zielpopulation von Momelotinib sind charakterisiert durch das Vorhandensein der klinischen Hauptmerkmale der MF: krankheitsbedingte Splenomegalie oder konstitutionelle Symptome und Anämie – häufig einhergehend mit weiteren Zytopenien. Letztere stellen häufige und schwerwiegende hämatologische Symptome der MF dar, die auf eine für die Krankheit charakteristische ineffektive Hämatopoiese zurückzuführen sind und durch derzeit verfügbare Therapieoptionen (JAKi) zusätzlich verschlechtert werden können. In der Folge bedarf es i. d. R. weiterer supportiver Maßnahmen, die mit einer zusätzlichen Belastung für die Patienten einhergehen. Aufgrund der MF-bedingten Anämie entwickeln nahezu alle Patienten im Laufe der Zeit eine Transfusionsabhängigkeit [3-6]. Sowohl die vollständige Vermeidung des Erhalts von Transfusionen, als auch die Verminderung der Transfusionslast und die Verlängerung der Intervalle zwischen zwei Transfusionsbehandlungen stellen somit nach Ansicht klinischer Experten patientenrelevante Therapieverbesserungen dar [68].

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### Empfehlungen aus Leitlinien und Therapiealgorithmus

Auf internationaler Ebene stehen die Leitlinien der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [67] und des European LeukemiaNet [83]. Es ist anzumerken, dass die letzte Aktualisierung der europäischen Leitlinie bereits im Jahr 2018 und somit noch vor der Zulassung des JAKi Fedratinib zur Behandlung von Patienten im o. g. Anwendungsgebiet vorgenommen wurde. Auch wenn die europäische Leitlinie aus dem Jahr 2018 nicht mehr den derzeitigen Therapiestandard repräsentiert, wird analog zur DGHO-Leitlinie ein ähnlicher Therapiealgorithmus für die Behandlung der MF verfolgt. Die Leitlinie der NCCN stimmt in den Grundzügen mit den Empfehlungen der deutschen Leitlinie überein. In der aktuellen Version 2.2025 der NCCN-Leitlinie wird Momelotinib als zugelassene Therapiealternative für niedrig- und höhergradige MF-Patienten empfohlen und gilt zur Behandlung der MF-bedingten Anämie als Mittel der ersten Wahl [67].

Mit der DGHO-Leitlinie zur klassischen fibrotischen (‘overt fibrotic’) PMF stehen Empfehlungen zur Behandlung der MF in Deutschland zur Verfügung [10]. Im Rahmen der im September 2025 erfolgten Aktualisierung der Leitlinie zur MF wurde auch ein neuer Therapiealgorithmus zur Behandlung der MF etabliert [10].

Im Folgenden wird primär auf den in Abbildung 3-5 dargestellten neuen Therapiealgorithmus abgestellt, um den aktuellen Therapiestandard bezogen auf den deutschen Versorgungskontext abzubilden. Hierbei gehen die Therapieempfehlungen der PMF mit denen der Post-PV-MF bzw. Post-ET-MF einher und hängen sowohl von der Risikogruppe als auch von der Symptomatik und der Komorbidität ab [10].

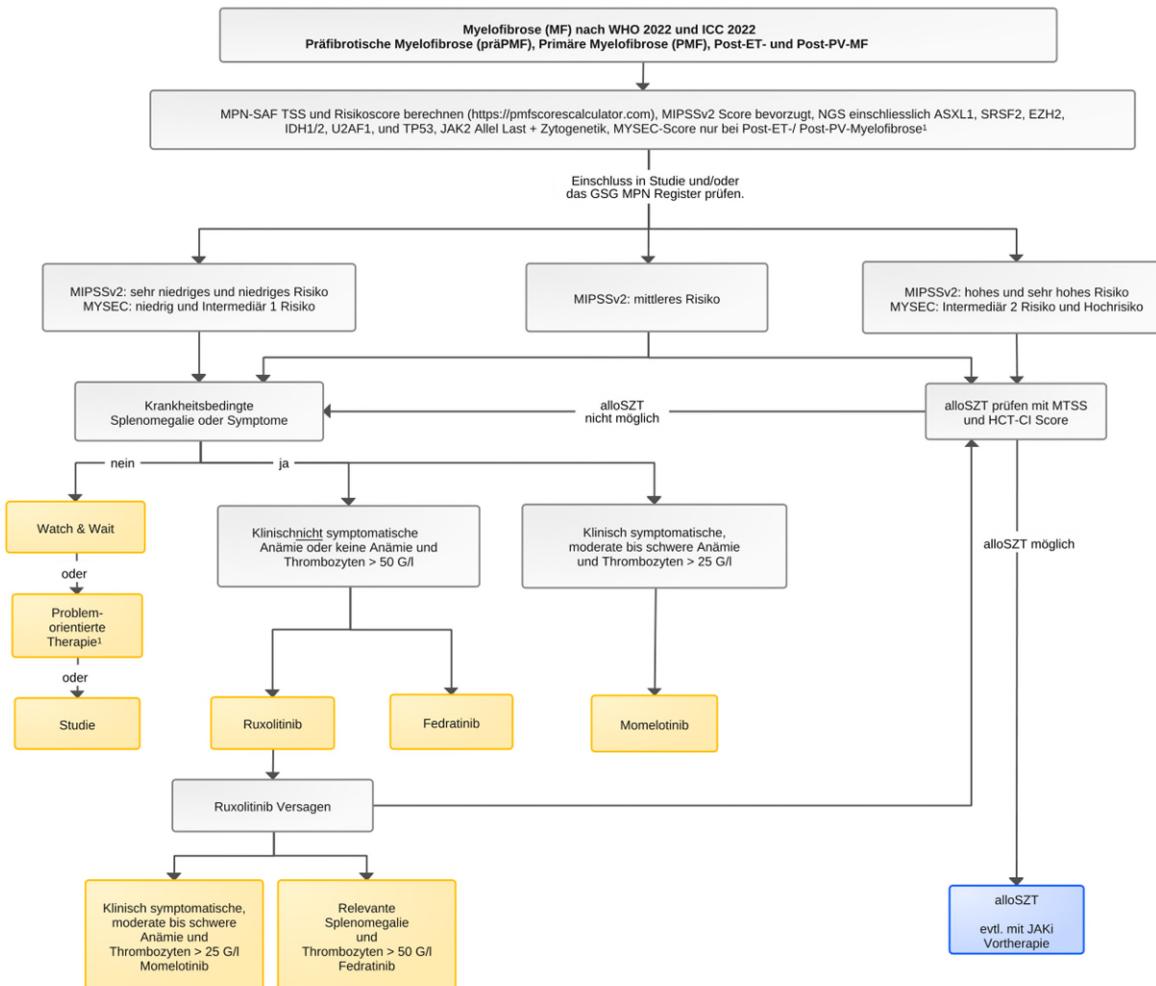


Abbildung 3-5: Therapiealgorithmus der Myelofibrose – Risiko und medikamentöse Therapie

Quelle: [10], <https://www.onkopedia.com/s/AS33SS>, Zugriff am 22.10.2025. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Der Therapiealgorithmus sieht zunächst eine Berechnung der oben beschriebenen Risikoscores vor, anhand derer eine Einteilung in Patienten mit sehr niedrigem Risiko bis Intermediär 1-Risiko, Patienten mit mittlerem Risiko und Hochrisiko-Patienten (hohes und sehr hohes Risiko bzw. Intermediär 2-Risiko und Hochrisiko) erfolgt. Für asymptomatische Patienten ohne krankheitsbedingte Splenomegalie die mittels Risikoscore als Patienten mit sehr niedrigem

Risiko bis Intermediär 1-Risiko eingestuft werden, wird beobachtendes Abwarten („Watch & Wait“), eine problemorientierte Therapie oder der Einschluss in eine Studie empfohlen (Abbildung 3-5). Diese Patienten sind nicht vom o. g. Anwendungsgebiet von Momelotinib umfasst.

Patienten mit krankheitsbedingten Symptomen oder Splenomegalie mit sehr niedrigem Risiko bis Intermediär 1-Risiko wird zu einer Therapie mit JAKi geraten. Gemäß Therapiealgorithmus wird klar definiert, dass das Vorliegen einer klinisch relevanten Anämie eine zentrale Rolle bei der Therapieentscheidung spielt und eine klare Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Anämie erforderlich macht [10]. Diese Differenzierung gilt entsprechend des Therapiealgorithmus unabhängig davon, ob die Patienten bereits einen JAKi erhalten haben oder nicht (JAKi-naive und -vorbehandelte Patienten). Bei Vorliegen einer klinisch relevanten und moderaten bis schweren Anämie wird eine Behandlung mit Momelotinib empfohlen. Darüber hinaus sollen weitere Maßnahmen zur Behandlung der patientenindividuellen Begleiterkrankungen und Komplikationen ergriffen werden [10; 84]. Diese richten sich differenziert nach der vorliegenden Symptomatik und dem Risikoprofil. Dazu zählen u. a. die Behandlung von Hyperproliferation und Splenomegalie [10].

Als einzige potenziell kurative Therapieoption steht derzeit die allogene Stammzelltransplantation (alloSJT) zur Verfügung, die jedoch mit einem hohen Risiko verbunden ist und entsprechende Voraussetzungen seitens der Patienten erfordert [10]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine alloSJT nicht angezeigt ist.

### **Nicht-kurative / symptomatische Therapie: JAKi (Ruxolitinib und Fedratinib)**

Bis zur Zulassung von Momelotinib im Januar 2024 stellten die JAKi Ruxolitinib und Fedratinib im vorliegenden Anwendungsgebiet den nationalen und internationalen Therapiestandard zur Behandlung der Symptome und/oder Splenomegalie bei PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF dar [85; 86].

Die Entdeckung der JAK2-V617F-Mutation und die Rolle des JAK-STAT-Signalwegs bei der Pathogenese der MF hat zu Entwicklungen von JAKi für diese Erkrankung geführt [87; 88]. Als erster JAKi für die Behandlung von MF wurde Ruxolitinib 2012 in Europa zugelassen und führte zu einer maßgeblichen Änderung des Behandlungspfads in dieser Indikation. Ruxolitinib ist ein selektiver, hochaffiner Inhibitor der Kinasen JAK1 und JAK2, der indiziert ist für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF [89].

Da die Behandlung mit Ruxolitinib eine Thrombozytopenie verursachen kann, ist die empfohlene Anfangsdosis von Ruxolitinib in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl zu bestimmen. Grundsätzlich wird im Therapieverlauf bei einer Thrombozytenzahl von  $<50 \times 10^9/l$  und einer Neutrophilenzahl von  $<0,5 \times 10^9/l$  eine Dosisanpassung nahegelegt und zu einer engmaschigeren Kontrolle bis hin zum Absetzen bzw. Unterbrechen der Therapie geraten [89].

Darüber hinaus kann die Behandlung unter Ruxolitinib einerseits eine bereits bestehende Anämie (insb. ab einem Hb-Wert <10 g/dl) verschlimmern und andererseits ursächlich für die Entwicklung einer Anämie sein [90-93]. Bei einer klinisch relevanten Anämie (Hb <10 g/dl) zu Therapiebeginn wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen, die im weiteren Behandlungsverlauf gesteigert werden kann. Die empfohlene Anfangsdosis von Ruxolitinib kann bei unzureichender Wirksamkeit und ausreichender Blutzellzahlen um maximal 5 mg zweimal täglich erhöht werden [89]. Allerdings zeigt sich bei Patienten mit niedrigerer Initialdosis im Mittel eine weitere Dosisreduktion über die Zeit, und nicht wie zu erwarten ein Anstieg der Ruxolitinib-Dosis. Bei diesen Patienten wurden gegenüber Patienten mit der üblichen Anfangsdosis niedrigere Ansprechraten im Gesamtüberleben und Milzvolumen beobachtet [94]. Bei Patienten, die eine Anämie im Therapieverlauf entwickeln, kann eine Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung in Erwägung gezogen werden. Sowohl eine bereits vorhandene als auch sich entwickelnde Anämie kann eine supportive Therapie notwendig machen, wie z. B. RBC-Transfusionen [89; 95].

Seit Februar 2021 existiert mit Fedratinib ein weiterer in der Europäischen Union (EU) zugelassener JAKi im Anwendungsbereich [96]. Bei Patienten, die vor der Anwendung von Fedratinib Ruxolitinib erhielten, muss dieses zur Verhinderung von Absetzreaktionen gemäß Fachinformation ausschleichend beendet werden [89; 96]. Die DGHO-Leitlinie sowie die Fachinformation von Fedratinib empfehlen einen Behandlungsbeginn nicht für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von  $<50 \times 10^9/l$  und einer Neutrophilenzahl von  $<1 \times 10^9/l$  [10; 96]. Eine Dosisanpassung wird nahegelegt, wenn behandlungsbedingte hämatologische oder nichthämatologische Toxizitäten vorliegen [96]. Zu den hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten zählen sowohl die Anämie  $\geq$ Grad 3 mit angezeigter Transfusion (Hb <8 g/dl) als auch die Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 und die Neutropenie Grad 4 [96]. Als nicht-hämatologische Toxizitäten treten insbesondere häufig gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe) auf, weshalb zusätzlich eine geeignete prophylaktische antiemetische Therapie erfolgen sollte [10; 96; 97].

Weitere Strategien in der Zweitlinienbehandlung nach Ruxolitinib-Vortherapie umfassen eine Dosisanpassung und/oder erneute Behandlung mit Ruxolitinib („Re-Challenge“) eine gewisse Zeit nach Therapieunterbrechung [98-100]. Daten aus der klinischen Praxis in Deutschland belegen, dass Ärzte zur symptomatischen Behandlung der MF – trotz vorliegender Toxizitäten – im Rahmen einer Best Available Therapy häufig Ruxolitinib einsetzten. So zeigte eine aktuelle Studie basierend auf deutschen Krankenkassen-Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2021, dass unter den Ruxolitinib-vorbehandelten MF-Patienten in der zweiten oder höheren Therapielinie 84,9% erneut eine Behandlung mit Ruxolitinib erhielten. Lediglich 4,6% dieser Patienten erhielten Fedratinib in der Zweitlinie trotz dessen arzneimittelrechtlicher Zulassung im Februar 2021 [101].

### **Nutzen einer Therapieumstellung**

Da es keinen einheitlichen Konsens in Bezug auf die Definitionen Ruxolitinib-Versagen, Intoleranz oder suboptimalem Ansprechen gibt [10], wurde im Rahmen eines früheren Verfahrens aus klinischer Sicht erörtert, ab welchem Zeitpunkt von einem Ruxolitinib-

Versagen oder fehlenden Ansprechen auf Ruxolitinib auszugehen ist [102]. Gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib sollte die Behandlung nach sechs Monaten beendet werden, falls es bis dahin zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome gekommen ist [89]. Auch nach Einschätzung des G-BA liegt ein Versagen einer Ruxolitinib-Therapie vor, wenn eine fehlende Verbesserung der Symptomatik oder ein fehlendes Ansprechen innerhalb von sechs Monaten ab Behandlungsbeginn oder eine (möglicherweise bereits früher eintretenden) Intoleranz gegenüber Ruxolitinib auftritt [84]. Die Leitlinie empfiehlt vor der definitiven Beurteilung des Ansprechens, die Therapie über mindestens 6 Monate fortzusetzen. Jedoch weist die Leitlinie darauf hin, dass in der Regel ein Ansprechen auf Ruxolitinib innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen zu erwarten ist und behandlungsbedingte Toxizitäten, ein starkes Absinken der Thrombozytenzahl sowie der erhöhte Bedarf an Transfusionen darüber hinaus jederzeit zum Abbruch der Therapie führen können [10]. In der klinischen Praxis erfolgt eine Therapieumstellung daher häufig schon früher, beispielsweise nach drei Monaten [102]. Da eine Therapieumstellung damit auch zu einem früheren Zeitpunkt vorteilhaft sein kann, sollten die aus der Fachinformation von Ruxolitinib hervorgehenden sechs Monate als maximale Obergrenze für einen Therapieversuch gesehen werden. Da es keine formale Definition eines „JAKi-Versagens“ oder fehlenden Ansprechens gibt und die Krankheit bei den Patienten auf unterschiedliche Weise fortschreiten kann, wird versucht mittels klinischer Kriterien oder einem Prognosemodell (RR6-Score), Patienten mit Ruxolitinib-Versagen, Intoleranz oder suboptimalen Ansprechen frühzeitig zu identifizieren und ggf. auf eine andere Behandlung umzustellen [10]. Bei einer notwenigen Therapieumstellung sollte bei der Beurteilung des Therapieerfolgs von Ruxolitinib nicht nur die Therapieresistenz oder das Ansprechen auf die Therapie bzw. der Verlust des ursprünglichen Ansprechens herangezogen werden, sondern auch das Auftreten von klinisch signifikanten Zytopenien und der damit einhergehenden Dosisreduktionen, ein erhöhter Transfusionsbedarf und eine Verschlechterung der Lebensqualität [10; 42]. Obwohl diese behandlungsbedingten Nebenwirkungen nicht unbedingt zu einem dauerhaften Abbruch der Therapie mit Ruxolitinib führen müssen, können weitere Wirkstoffe, wie Momelotinib, eine sinnvolle Alternative für Patienten darstellen.

Somit kann eine frühzeitige Therapieumstellung nach einer Behandlung mit Ruxolitinib aufgrund von verschiedenen patientenindividuellen Kriterien sowie einer suboptimalen Dosis-Wirkungs-Beziehung notwendig sein [10].

### ***Limitationen einer Behandlung mit derzeit verfügbaren JAKi***

Im Rahmen der Behandlung mit den bislang zugelassenen JAKi Fedratinib und Ruxolitinib werden häufig hämatologische sowie nicht-hämatologische behandlungsbedingte Toxizitäten berichtet [89; 96]. Besonders die myelosuppressiven Eigenschaften von Ruxolitinib und Fedratinib tragen zur allgemeinen Belastung durch Zytopenien bei und schränken deren Behandlungserfolg ein [89; 96].

Eine bereits zu Therapiebeginn vorliegende Anämie erfordert gemäß Fachinformation eine niedrigere JAKi-Startdosis [10; 89; 96]. Allerdings zeigt sich bei Patienten mit niedrigerer Initialdosis im Mittel eine weitere Dosisreduktion über die Zeit, und nicht wie zu erwarten ein

Anstieg der Ruxolitinib-Dosis [94]. Eine niedrigere JAKi-Dosierung ist wiederum mit einer verminderten Wirksamkeit, u. a. einem unzureichenden Milz- und Symptomansprechen verbunden [103; 104]. Bei Patienten, die mit einer reduzierten Startdosis oder frühzeitigen Dosisanpassungen behandelt wurden, wurde ein signifikant kürzeres medianes Gesamtüberleben beobachtet als bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhielten [94; 98]. Zudem wird der Einsatz weiterer supportiver Therapien, besonders RBC-Transfusionen, erforderlich [89; 95]. Diese werden von zusätzlichen Belastungen und Risiken für die Patienten begleitet. Wie bereits im Zusammenhang mit RBC-Transfusionen beschrieben, ist mit schwerwiegenden Komplikationen, Infektionen und Nebenwirkungen zu rechnen, z. B. mit Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität. Zur Vermeidung einer Eisenüberladung des Organismus kann eine Eisenchelattherapie nach Bedarf notwendig werden [68-70]. Häufige Transfusionsbesuche beim Arzt können zudem zu vermehrten Arbeitsausfällen, Gesundheitskosten und weiteren Beeinträchtigungen (u. a. Aufwand im Zusammenhang mit dem Arztbesuch) führen. Insgesamt kann es zu Einschränkungen der Lebensqualität und einem kürzeren Gesamtüberleben für die Patienten kommen [54; 74; 105]. Eine aktuelle Studie von Kuykendall et al. (2024) bestätigt zudem die Beobachtung, dass eine unter Ruxolitinib neu aufgetretene oder sich verschlechternde Anämie mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben einhergehen kann [106].

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung oder im Laufe der Behandlung mit den derzeit verfügbaren JAKi entwickelt oder verschlechtert sich zudem regelhaft eine Anämie, wie u. a. aus den entsprechenden Zulassungsstudien deutlich wird [90; 91; 107]. Etwa die Hälfte (45,2%) aller Patienten unter Ruxolitinib entwickelten eine Anämie Grad 3 oder 4; 96,1% entwickelten eine Anämie jeglichen Grads innerhalb von 24 Wochen [93]. Insgesamt 52% der MF-Patienten, die mit Fedratinib in der vorgesehenen Dosis behandelt wurden, entwickelten eine Anämie dritten Grades. Im Median betrug die Zeit bis zum Auftreten einer Anämie des Grades 3 etwa 60 Tage [96]. Auch wenn diese selten zu einem dauerhaften Therapieabbruch führten, wird in den Fachinformationen von Ruxolitinib und Fedratinib darauf hingewiesen, dass bei Entwicklung einer Anämie RBC-Transfusionen erforderlich sein können [89; 96]. Die Folge sind außerdem Dosisanpassungen, die wie weiter oben beschrieben mit einer verminderten Wirksamkeit einhergehen können [89; 96; 104]. So ist den Zulassungsstudien für Ruxolitinib zu entnehmen, dass 50% der Patienten die Therapie bereits nach drei Jahren abbrachen [108; 109]. Aus Harrison et al. geht zudem eine Abbruchrate für Ruxolitinib in Höhe von 72-73% nach 5 Jahren hervor [110].

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen ist die Anwendung von Ruxolitinib und Fedratinib zudem beschränkt auf Patienten mit einer Thrombozytenzahl über  $50 \times 10^9/l$  [89; 96]. Somit profitieren nicht alle Patienten im o. g. Anwendungsgebiet von diesen beiden Therapieoptionen.

Insgesamt liegt nur eine limitierte Evidenz zu weiteren geeigneten Behandlungsoptionen für die Therapie der Splenomegalie vor. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen für die weitere Behandlung eine Reihe an problemorientierten Therapieoptionen, die jedoch nicht regelhaft angewendet werden und nur zur Behandlung der Symptome dienen [10]. Es ist anzumerken,

dass bei einer Therapieumstellung von Ruxolitinib auf Fedratinib die sich aus der myelosuppressiven Wirkung der beiden Substanzen ergebende Problematik – insb. hinsichtlich der Neuausbildung oder der Verstärkung einer bestehenden Anämie und/oder Thrombozytopenie – weiterhin bestehen bleibt. Hinzu kommt, dass unter Fedratinib ein hohes Risiko gastrointestinaler Toxizitäten besteht und im Falle eines Thiaminmangels wenige Fälle einer Wernicke-Enzephalopathie bestätigt werden konnten [10; 96; 97; 111].

Die erstmalig in der aktualisierten Leitlinie hervorgehobene Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Anämie macht deutlich, dass das Vorliegen einer Anämie einen entscheidenden Einfluss auf die Therapieentscheidung hat. Weder die Problematik der Anämie und/oder Thrombozytopenie werden durch eine Therapie mit Ruxolitinib oder Fedratinib adressiert, da beide myelosuppressiv wirken. Der Therapiealgorithmus empfiehlt nach Ruxolitinib-Versagen bei Vorliegen einer klinisch symptomatischen Anämie oder einer moderaten bis schweren Anämie und einer Thrombozytenzahl von  $>25 \times 10^9/l$  die Behandlung mit Momelotinib. Bei einer relevanten Splenomegalie und einer Thrombozytenzahl von  $>50 \times 10^9/l$  wird Fedratinib empfohlen [10].

### **Problemorientierte Therapieoptionen**

Alternative Behandlungsoptionen – u. a. zur Behandlung der Splenomegalie und Anämie bei MF – werden insbesondere infolge der zuvor beschriebenen hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten, eines unzureichenden Therapieansprechens auf die derzeit verfügbaren JAKi, einer nicht indizierten alloSJT und supportiv, unabhängig von der Verträglichkeit, herangezogen [10; 84].

### **Nichtmedikamentöse Behandlung der Splenomegalie bei MF**

Nur in seltenen Fällen können eine Splenektomie oder Milzbestrahlung als nicht-medikamentöse Therapieoptionen in Betracht gezogen werden [10; 84]. Vor dem Hintergrund einer sehr hohen Morbidität (30-40%-iges Risiko für Thrombosen, Blutungen oder Infektionen) sowie einem Mortalitätsrisiko von 5-10% wird die Splenektomie von den Leitlinien nur sehr eingeschränkt empfohlen [10; 56]. Auch eine Milzbestrahlung wird selten in Betracht gezogen, da in der Regel nur mit einer vorübergehenden Wirkung gerechnet werden muss und eine wiederholte Bestrahlung zu ausgeprägten und anhaltenden Zytopenien führen kann [10; 34; 112].

### **Behandlung der Anämie bei MF**

Wie bereits weiter oben beschrieben, werden in der klinischen Praxis RBC-Transfusionen zur Behandlung der Anämie eingesetzt [10; 84]. Für die meisten transfusionsabhängigen Patienten mit MF stellte die Unterstützung durch diese Transfusionen die einzige therapeutische Option dar [69]. Die Behandlung mit RBC-Transfusionen erfolgt nach ärztlicher Maßgabe patientenindividuell u. a. unter Berücksichtigung von Laborparametern, der Gesamtsituation und des subjektiven Befinden des Patienten sowie des Auftretens von Anämie-bedingten Symptomen [44; 67; 84; 113]. Zur Vermeidung einer bedrohlichen Eisenüberladung kann die Gabe von RBC-Transfusionen in Kombination mit einer patientenindividuellen Chelatherapie erfolgen. Hierfür sind die Eisenchelatoren Deferasirox und Deferoxamin zugelassen [114-116].

Außerdem können MF-Patienten mit einer therapiebedürftigen Anämie, die niedrige EPO-Werte (EPO <125 U/l) aufweisen, gemäß der vorliegenden Leitlinien „Off-label“ mit Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (erythropoiesis-stimulating agents, ESA) behandelt werden [10]. Alternativ besteht die Empfehlung der DGHO für Kortikosteroide als eine symptomatische Therapieoption, die bei einer zusätzlich vorhandenen Autoimmunhämolyse in Betracht gezogen werden sollten [10].

Die kürzlich aktualisierte Onkopedia-Leitlinie zur MF empfiehlt erstmals Momelotinib als Mittel der Wahl bei Patienten mit einer klinisch relevanten moderaten bis schweren Anämie [10]. Die aktualisierte Leitlinie verweist dabei auf die im Vergleich zu den anderen beiden JAKi besondere Effektivität von Momelotinib bei klinisch symptomatischer moderater bis schwerer Anämie, und belegt dies unter anderem anhand der in Deutschland durchgeföhrten MoReLife Studie [10].

#### *Limitationen verfügbarer Therapieoptionen zur Behandlung der Anämie bei MF*

Wie bereits detailliert beschrieben stellen Transfusionen für Patienten eine erhebliche Belastung dar und bergen ein erhebliches Risiko für klinische Komplikationen wie Infektionen, Alloimmunisierung und Eisentoxizität. Zur Vermeidung einer bedrohlichen Eisenüberladung des Organismus kann eine Eisenchelattherapie nach Bedarf notwendig werden [69; 70]. Dies unterstreicht die Patientenrelevanz einer Reduzierung des Transfusionsbedarfs.

Hinsichtlich der weiteren bislang verfügbaren Behandlungsoptionen für die MF-bedingte Anämie ist die Evidenz nach derzeitigem Stand limitiert. Trotz konkreter Therapieempfehlungen aus den bisherigen Leitlinien, sind sowohl ESA (insb. Epoetin alfa) als auch Kortikosteroide in Deutschland nicht spezifisch für die Behandlung der Anämie bei Patienten mit MF zugelassen [84]. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Splenomegalie aufgrund der Stimulation der extramedullären Blutbildung während der Behandlung mit ESA deutlich zunehmen kann [10]. Kortikosteroide stehen in einem engen Zusammenhang, potenziell neue UE auszulösen (u. a. Hyperglykämie, Cushing-Syndrom und psychiatrische Störungen) [56]. Weiter ist bei Ansprechen auf Kortikosteroide bei den meisten Patienten mit einem lediglich vorübergehenden Effekt zu rechnen [10].

#### **Weitere Off-Label-Therapieansätze**

Für Patienten mit MF, die hohe EPO-Werte (EPO ≥500 U/l) oder eine transfusionspflichtige Anämie aufweisen, verweisen sowohl internationale als auch nationale Leitlinien auf den Einsatz von alternativen Therapien, wie Danazol [10; 67]. Im Rahmen der deutschen Leitlinie der DGHO werden weitere off-Label-Therapien erwähnt (u. a. Interferon-Alpha [Pegyliertes Interferon α-2a, Peg-IFNα-2a] und Immunmodulatoren [Imide] wie Lenalidomid, Pomalidomid und Thalidomid). Aus der nationalen und der internationalen NCCN-Leitlinie geht zusätzlich der Wirkstoff Luspatercept als eine Therapieoption zur Behandlung der MF-bedingten Anämie hervor [10; 67].

Allen o. g. Off-Label-Therapien ist gemein, dass sie in der klinischen Praxis nicht regelhaft zum Einsatz kommen. Die Erwähnung von Off-Label-Therapieansätzen in den einschlägigen

Leitlinien basiert auf einer nur limitierten Datenlage und spiegelt einmal mehr den hohen Bedarf an wirksamen, evidenzbasierten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wider.

### **Bedarfsdeckung durch Momelotinib**

Wie bereits oben ausgeführt stellten bis zur Zulassung von Momelotinib im Januar 2024 die JAKi Ruxolitinib und Fedratinib im vorliegenden Anwendungsgebiet den nationalen und internationalen Therapiestandard zur Behandlung der PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF dar [10; 86]. Obwohl gezeigt werden konnte, dass die Behandlung mit diesen beiden JAKi zu einer erheblichen Verbesserung der Splenomegalie und weiterer Symptome führt [90; 93], wirken diese Substanzen myelosuppressiv und können daher krankheitsbedingt bestehende Zytopenien wie Anämie verschlechtern und/oder mit behandlungsbedingten hämatologischen Toxizitäten einhergehen. Dadurch werden häufig Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen erforderlich, was mit einer reduzierten Wirksamkeit sowie einem erhöhten Bedarf an supportiven Maßnahmen, insbesondere RBC-Transfusionen, einhergeht. Zudem ist der Einsatz von Ruxolitinib und Fedratinib auf Patienten mit Thrombozytenwerten  $\geq 50 \times 10^9/l$  begrenzt, was deren therapeutischen Einsatz weiter einschränkt [89-91; 96].

Die Anämie ist die am häufigsten auftretende Zytopenie bei MF und stellt eine der Hauptursachen für eine eingeschränkte Lebensqualität und ein geringeres Überleben der Patienten dar [37; 54; 74]. Eine Anämie bedeutet für nahezu alle Patienten im Laufe der Zeit die Abhängigkeit von RBC-Transfusionen, welche für die Patienten eine wesentliche Belastung darstellen. So können die Lebensqualität und das Gesamtüberleben mit dem Ausmaß des RBC-Transfusionsbedarfs reduziert werden, da bei der Anwendung von RBC-Transfusionen mit schwerwiegenden Komplikationen, Infektionen und Nebenwirkungen zu rechnen ist, wie z. B. mit Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität [69; 74]. Häufige Transfusionsbesuche beim Arzt können zudem zu vermehrten Arbeitsausfällen, Gesundheitskosten und weiteren Beeinträchtigungen wie einer eingeschränkten privaten Planbarkeit, einem dauerhaften Termin- und Reiseaufwand sowie einer zunehmenden emotionalen Belastung führen. Vor diesem Hintergrund stellen neben der Verbesserung der Anämie und der vollständigen Vermeidung von Transfusionen sowohl die Verminderung der Transfusionslast als auch die Verlängerung der Intervalle zwischen zwei Transfusionsbehandlungen wesentliche patientenrelevante Therapieverbesserungen dar. Dies wurde durch klinische Experten bestätigt [68].

Seit der Zulassung von Momelotinib steht für die Versorgung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, die erstmals alle drei Hauptmerkmale der MF adressiert: MF-assoziierte Anämie, Splenomegalie und konstitutionelle Symptome [15; 16; 43; 117]. Dies spiegelt sich ebenfalls in den aktuellen Empfehlungen des Onkopedia-Therapiealgorithmus wider, der Momelotinib zur Behandlung der MF-assoziierten symptomatischen moderaten bis schweren Anämie bei gleichzeitiger symptomatischer Splenomegalie und/oder Allgemeinsymptomen als Mittel der ersten Wahl betrachten, unabhängig davon, ob die Patienten bereits einen JAKi erhalten haben oder nicht [10; 67].

Ohne Momelotinib am Markt besteht für die anämische Patientengruppe ein besonderer therapeutischer Bedarf, der durch Ruxolitinib oder Fedratinib allein nicht gedeckt wird. Eine zVT, die lediglich aus einem JAKi besteht, würde somit den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht adäquat abbilden, da sie die spezifische Herausforderung der Anämie bei MF-Patienten unberücksichtigt ließe.

Momelotinib ist ein niedermolekularer JAK1-, JAK2- und ACVR1-Inhibitor, gehört zur Klasse der antineoplastischen Wirkstoffe bzw. Proteinkinaseinhibitoren und ist hochselektiv gegenüber Tyrosin- und Serin/Threonin-Kinasen [1]. Momelotinib wurde als einziger Wirkstoff identifiziert, der nicht nur die MF-spezifischen Hauptmerkmale (Splenomegalie und konstitutionelle Symptome), sondern auch Anämieparameter und damit einhergehend transfusionsbezogene Ergebnisse erfolgreich adressiert. Durch den spezifischen dualen Wirkmechanismus geht das Wirkprofil von Momelotinib über das von Fedratinib und Ruxolitinib hinaus. So haben präklinische Studien (z. B. Ashoff *et al.*) gezeigt, dass Momelotinib die Anämie verbessert und die Transfusionsbedürftigkeit senkt, was auf die Verringerung der ACVR1-vermittelten Hepcidin-Produktion und die damit verbundene Verbesserung der Eisenhomöostase zurückgeführt wird [58]. Diese Erkenntnis wird durch die Ergebnisse aus der translationalen Phase-II-Studie (NCT02515630) bestätigt. Aus der Studie lässt sich ableiten, dass die Behandlung mit Momelotinib Hepcidin in Verbindung mit einer Verbesserung des Eisenstoffwechsels und der Erythropoese senkt, was auf eine niedrigere Transfusionslast schließen lässt [57].

Die klinische Relevanz dieses Wirkungsprofils konnte bei MF-Patienten mit Anämie nachgewiesen werden. Es zeigten sich nach einer Behandlung mit Momelotinib eine Senkung des Hepcidin- und ein Anstieg des Hb-Spiegels sowie eine gesteigerte Erythrozytenproduktion und damit in der Folge eine verringerte Notwendigkeit von RBC-Transfusionen [14].

Die Auswertung von Real-World-Daten einer großen Patientenpopulation durch Segura *et al.* [118] konnte zudem die Wirksamkeit von Momelotinib bei Anämie, Splenomegalie und Symptomansprechen bestätigen. Auch Ali-Ali *et al.* [117] betonen die Bedeutung einer frühzeitigen Behandlung der MF-assoziierten Anämie, die mit Momelotinib als weiterer Therapieoption neben Transfusionen und Supportivtherapie nun möglich sei.

## Fazit

Zusammenfassend stellt Momelotinib den einzigen JAK1/2- und ACVR1-Inhibitor dar, der gleichzeitig Anämie, Splenomegalie und konstitutionelle Symptome der MF adressiert. Neben der Verbesserung von Splenomegalie und Symptomen fördert Momelotinib durch Senkung der Hepcidinproduktion und Verbesserung der Eisenhomöostase die Erythropoese, wodurch die Anämie gemildert und transfusionsbezogene Endpunkte konsistent deutlich verbessert werden – unabhängig von der Thrombozytenzahl. Damit schließt Momelotinib eine bislang ungedeckte, erhebliche therapeutische Lücke für moderat bis schwer anämische MF-Patienten, die bislang noch keinen JAKi erhalten haben oder die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden. Ohne Momelotinib am Markt besteht für die anämische Patientengruppe ein besonderer

therapeutischer Bedarf, der durch die myelosuppressiv wirkenden JAKi Ruxolitinib und Fedratinib auch in Kombination mit zusätzlichen antianämischen Therapien nicht gedeckt wird.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Momelotinib ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden [1].

In Teilen des Anwendungsgebiets sind bereits JAKi durch den G-BA bewertet worden. Dazu gehört Ruxolitinib, das für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF seit 2012 zugelassen ist und dessen Patientenzahlen von ca. 1.600 bis 5.000 in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt wurden [119]. Der JAKi Fedratinib ist ebenfalls zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome für erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF zugelassen, welche nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden. Der G-BA berücksichtigte die im Fedratinib-Dossier angegebenen Patientenzahlen von ca. 740-3.590 Patienten (nicht mit einem JAKi vorbehandelt) bzw. 630-1.690 Patienten (640-1.710 Patienten nach Neubewertung nach Fristablauf) (Ruxolitinib vorbehandelt) in der GKV [120; 121]. Im Rahmen der hier vorliegenden Neueinreichung des Dossiers aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wird die Zielpopulation auf Basis des ursprünglichen Nutzenbewertungsdossiers [122] hergeleitet. In seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Momelotinib hat der G-BA 460-1470 GKV-Patienten für Patientenpopulation a und 210-1.160 GKV-Patienten für Patientenpopulation b bestimmt [123]. Es wird erneut eine Versorgungsforschungsanalyse zur Abschätzung der Prävalenz der MF in Deutschland aus dem Jahr 2020 mit 6.629 Patienten aus dem Modul 3 des ersten Nutzenbewertungsdossiers von Fedratinib herangezogen. In dieser wird eine Prävalenzrate von 8,0 pro 100.000 für erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF berichtet [124].

Zudem wird erneut die speziell für die Nutzenbewertung erstellte Analyse von Krankenkassendaten verwendet. Weiterhin wurde zur Herleitung der Zielpopulation in Deutschland eine systematische Literaturrecherche (SLR) sowie eine orientierende Handsuche nach epidemiologischen Kennzahlen der MF im Anwendungsgebiet durchgeführt.

Im Folgenden werden zuerst alle notwendigen Referenzen, die für die Herleitung der Zielpopulation maßgebend sind, vorgestellt. Dazu zählt die SLR sowie die GKV-Kassendatenanalyse. Die Herleitung der spezifischen Inzidenz und Prävalenz für das Anwendungsgebiet sowie die Herleitung der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 erläutert.

### **SLR nach epidemiologischen Kennzahlen**

Zur Herleitung der Zielpopulation in Deutschland wurde am 25.08.2025 eine SLR in der Datenbank MEDLINE nach epidemiologischen Kennzahlen der PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF durchgeführt. Diese wurde durch eine orientierende Handsuche der Literaturverzeichnisse der identifizierten Quellen, auf der Homepage des RKI und von Fachgesellschaften im Indikationsgebiet ergänzt (siehe Abschnitt 3.2.6).

Insgesamt wurden 5 Publikationen eingeschlossen, die Maßzahlen zur Inzidenz der MF in Deutschland berichten (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Eingeschlossene Publikationen aus der SLR zur Epidemiologie der MF in Deutschland

Autor(en) (Jahr)	Erhebung s-zeitraum	Datenbasis	Diagnose- kriterium	Inzidenzrate MF/PMF <sup>a</sup>	Inzidenzrate sonstige MPN <sup>a</sup>
Manz <i>et al.</i> (2025) [125]	2014 bis 2022	Abrechnungsdaten von Krankenkassen	ICD-10- GM Code	-	<b>PV (D45):</b> 3,3
Slowley <i>et al.</i> (2024) [101]	2010 bis 2021	Abrechnungsdaten von Krankenkassen	ICD-10- GM Code	<b>MF (D47.4):</b> 1,2 – 1,8	-
Neuser <i>et al.</i> (2023) [7]	2017 bis 2019	Registerdaten des ZfKD-Registers	ICD-10- GM Code	<b>MF (D47.4)<sup>b</sup>:</b> 0,68 (Männer); 0,46 (Frauen)	<b>PV (D45)<sup>b</sup>:</b> 0,74 (Männer); 0,57 (Frauen) <b>ET (D47.3)<sup>b</sup>:</b> 0,77 (Männer); 1,03 (Frauen)
Kraywinkel <i>et al.</i> (2019) [8]	2013 bis 2015	Registerdaten des ZfKD-Registers	ICD-10- GM Code	<b>MF (D47.4)<sup>b</sup>:</b> 0,6 (Männer); 0,4 (Frauen)	<b>PV (D45)<sup>b</sup>:</b> 0,9 (Männer); 0,6 (Frauen) <b>ET (D47.3)<sup>b</sup>:</b> 0,7 (Männer); 0,8 (Frauen)
Rohrbacher <i>et al.</i> (2008) [126]	1998 bis 2000	Daten aus hämato- onkologischen Zentren und Kliniken	WHO- Kriterien	<b>PMF:</b> 0,27	<b>PV:</b> 0,68 <b>ET:</b> 0,84

a: Angaben pro 100.000  
b: Altersstandardisiert nach altem Europastandard

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Ergebnisse der Recherche werden im Folgenden dargestellt:

Manz *et al.* (2025) führten eine Studie zur Epidemiologie und zum Therapiemanagement der PV in Deutschland durch [125]. Basierend auf anonymisierten Krankenkassendaten aus dem Zeitraum 2014 bis 2022 wurden für das Jahr 2021 epidemiologische Maßzahlen für PV (ICD-10-GM-Code: D45) in der deutschen erwachsenen Bevölkerung ( $\geq 18$  Jahre) erhoben. Die Analyse ergab eine Prävalenz von 28,6 pro 100.000 und eine Inzidenz von 3,3 pro 100.000 Einwohner.

Bei der Studie von Slowley *et al.* (2024) handelt es sich um die peer-review Publikation der bereits im ursprünglichen Nutzenbewertungsdossier herangezogenen Analyse von Krankenkassendaten [101; 122], die im nachfolgenden Abschnitt im Detail erläutert wird.

Neuser *et al.* (2023) untersuchten epidemiologische Maßzahlen für MPN und das myelodysplastische Syndrom (MDS) in Deutschland. In einer retrospektiven Analyse wurden für die Jahre 2017 bis 2019 Registerdaten des bundesweiten (klinisch-)epidemiologischen Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) in Deutschland analysiert [7]. Es wurden N=4.748 MPN-Patienten und N=3.787 MDS-Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und stratifiziert nach Geschlecht ausgewertet. Unter anderem wurde die altersstandardisierte Inzidenzrate sowie die jährliche mittlere Neuerkrankungsrate auf Grundlage des ICD-10-GM-Codes (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification) für die hier relevanten Erkrankungen angegeben. Auf dieser Grundlage konnte für die MF (ICD-10-GM Code: D47.4) für Männer eine Inzidenzrate von 0,68 pro 100.000 (absolute jährliche mittlere Neuerkrankungsrate n=439) und für Frauen von 0,46 pro 100.000 (absolute jährliche mittlere Neuerkrankungsrate n=336) ermittelt werden.

Kraywinkel *et al.* (2019) schätzten erstmals detaillierte Inzidenz- und Überlebensraten für die MPN und MDS in Deutschland [8]. In einer retrospektiven Analyse wurden für die Jahre 2005 bis 2015 Registerdaten des bundesweiten (klinisch-)epidemiologischen ZfKD in Deutschland ausgewertet. Die Erhebung der epidemiologischen Maßzahlen wurde auf der Grundlage von N=2.499 MPN-Patienten und N=2.261 MDS-Patienten durchgeführt und nach Geschlecht stratifiziert. Ergebnisse wurden ebenfalls für die hier relevante MF auf Grundlage des krankheitsspezifischen ICD-10-GM Codes dargestellt: die altersstandardisierte Inzidenzrate für die MF (ICD-10-GM Code: D47.4) für Männer betrug 0,6 pro 100.000 (absolute jährliche Neuerkrankungsrate n=189) und für Frauen 0,4 pro 100.000 (absolute jährliche Neuerkrankungsrate n=145).

Rohrbacher *et al.* (2008) verglichen alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen von chronischer myeloischer Leukämie und MPN [126]. In einer prospektiven Kohortenstudie wurden Patientendaten aus 37 hämatologischen Zentren und Kliniken in Südwestdeutschland für die Jahre 1998 bis 2000, die mittels standardisierten Fragebogens erhoben wurden, ausgewertet. Es wurden N=1.926 Patienten eingeschlossen, die mittels WHO-Diagnosekriterien diagnostiziert wurden. Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet

konnte für den erwähnten Zeitraum eine Neuerkrankungsrate von n=73 mit einer rohen jährlichen Inzidenz von 0,27 pro 100.000 für die PMF ermittelt werden.

Insgesamt konnten in der Literatur somit nur Angaben zur MF in Bezug auf das o. g. Anwendungsgebiet identifiziert werden. Darunter finden sich hauptsächlich epidemiologische Maßzahlen zur Erkrankungsinzidenz. Eine Herleitung auf Basis der Inzidenz würde vor dem Hintergrund des in der Literatur berichteten 10-Jahresüberlebens der PMF von 45% [8] (siehe Abschnitt 3.2.1) eine signifikante Unterschätzung der Zielpopulation von Momelotinib darstellen.

## Kassendatenanalyse

### Datengrundlage der Kassendatenanalyse

Auf Grundlage der Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Plus wurde eine retrospektive Querschnittsstudie in dem Zeitraum 2010 bis 2021 durchgeführt. Die AOK Plus ist eine regionale deutsche Krankenkasse, die etwa 50% der in Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen lebenden Bevölkerung versichert und damit einen Anteil von 4,4% der Gesamtbevölkerung repräsentiert [101; 127].

### Design/ Methodik der Kassendatenanalyse

Das primäre Ziel der Untersuchung war, die Punktprävalenz (Stichtag: 31.12.2021) und die kumulative Inzidenz (01.01.2021 bis 31.12.2021) der MF im Allgemeinen in Deutschland zu beschreiben [128; 129]. Im Rahmen der Studie wurden hierzu verschiedene Szenarien beleuchtet, da sich Unsicherheiten aufgrund einer uneinheitlichen Verwendung und/oder Dokumentation der ICD-10-GM Codes bezüglich der MF ergeben können [101; 127].

Die sogenannte *Breite Kohorte* (Tabelle 3-2) stellt hierbei die dossierrelevante Grundpopulation dar. Zur Reduktion der Kodierungsunschärfe im Praxisalltag und zur Herstellung einer Vergleichbarkeit zu den in der SLR identifizierten Publikationen (siehe beispielsweise [7; 8]) wurde im sog. *Szenario 2* (Tabelle 3-2) ausschließlich auf Patienten abgestellt, welche zwar auf Basis der Grundpopulation und damit mit den drei genannten ICD-10-GM-Kodierungen identifiziert wurden, deren letzte Diagnose jedoch nur D47.4 darstellte [128; 129]. Der ICD-10-GM Code D47.4 kodiert die Osteomyelofibrose und inkludiert sowohl die PMF als auch die Post-ET- und die Post-PV-MF. Sie stellt die spezifischste Kodierung für diese Indikation für den deutschen Versorgungskontext dar [127].

Tabelle 3-2: Populationen für die Auswertung der Punktprävalenz und kumulativen Inzidenz in der Kassendatenanalyse

	<b>Definition</b>
Breite Kohorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit MF (ICD-10-GM: D47.4<sup>a</sup>, D47.1<sup>b</sup>, C94.6<sup>c</sup>) zwischen 2010 und 2021</li> </ul>
Szenario 2	<p>Teil der Breiten Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mindestens eine stationäre/bestätigte ambulante Diagnose der ICD-10 GM D47.4 im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis Dezember 2021</li> <li>keine dokumentierte Diagnose des ICD-10-GM D47.1<sup>b</sup>, C94.6<sup>c</sup> nach der letzten dokumentierten MF-Diagnose (ICD-10-GM: D47.4<sup>a</sup>)</li> </ul>

a: Osteomyelofibrose  
b: Chronische myeloproliferative Krankheit  
c: Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
Referenzen: [127]

Ergänzend wurde die Periodenprävalenz für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 für MF-Patienten mit einer moderaten bis schweren Anämie gemäß dem o. g. Anwendungsgebiet analysiert. Hierzu wurde sich zunächst an der Definition des *Szenario 2* orientiert und nur Patienten betrachtet, die keine Diagnose C94.6 oder D47.1 nach der letzten Kodierung von D47.4 vorwiesen. Im weiteren Analyseverlauf wurden davon ausschließlich die Patienten berücksichtigt, die sowohl eine Anämiebehandlung als auch eine Splenomegalie- oder Symptombehandlung benötigten. Anämien werden im Behandlungsalltag nur selten kodiert, sodass es zu einer deutlichen Unterschätzung der Anämieprävalenz kommen kann. Daher dient die Anämiebehandlung in diesem Kontext – aufgrund in Kassendaten generell nicht erfasster Hb-Werte – als Annäherung zur Bestimmung von moderat bis schwer anämischen Patienten. Hintergrund ist, dass in der klinischen Praxis eine moderate Anämie (Hb-Wert <10 g/dl) als Richtwert für eine behandlungsbedürftige Anämie allgemein anerkannt ist [47-49].

Die Auswertungen werden für unterschiedliche Patientenkohorten gemäß ihres Behandlungsstatus (Erstlinien- und Zweitlinientherapie [1L-JAKi und 2L+ MF-Behandlung]) dargestellt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Behandlungsstatus innerhalb von Szenario 2 für die Auswertung der Periodenprävalenz in der Kassendatenanalyse

Behandlungsstatus innerhalb Szenario 2	Definition
1L-JAKi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• JAKi-naiv zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit JAKi</li> <li>• 1L-JAKi-Behandlung mit Ruxolitinib oder Fedratinib im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021 (Therapiestart kann vor 2021 liegen)<sup>a</sup></li> <li>• Mindestens eine Verschreibung/stationäre Verabreichung einer Anämiebehandlung<sup>b</sup> vor oder während einer 1L-JAKi-Behandlung und im Zeitraum 01.07.2020 bis 31.12.2021</li> </ul>
2L+ MF-Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• JAKi vorbehandelt zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit JAKi<sup>a</sup></li> <li>• Mindestens eine systemische MF-Behandlung in der 2L+ (mit JAKi, Hydroxycarbamid, Peginterferon alpha-2a oder Immunsuppressiva) im Jahr 2021 (basierend auf den 1L und 2L Definitionen, 1L musste ein JAKi sein)</li> <li>• Mindestens eine Verschreibung/stationäre Verabreichung einer Anämiebehandlung<sup>b</sup> vor oder während einer 2L-Behandlung und MF-Behandlung im Zeitraum vom 01.07.2020 bis 31.12.2021</li> </ul>

a: Der vorliegende Datensatz enthält ausschließlich Ruxolitinib-behandelte Patienten.

b: Identifikation durch ATC und/oder OPS:

ATC B03XA01; ATC H02; ATC G03B; OPS 8-800.0, 8-800.1; OPS 8-800.c

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Referenzen: [127]

Um den Behandlungsbedarf der Patienten zu ermitteln, wurden Leistungsdaten wie der Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) oder das Anatomisch-Therapeutische-Chemische (ATC) Klassifikationssystem herangezogen. Damit konnten Patienten gemäß dem Anwendungsgebiet von Momelotinib nach einer behandlungsbedürftigen Anämie – als Annäherung für die moderate bis schwere Anämie – und Symptomen sowie dem Status der JAKi-Behandlung eingeteilt werden.

Für die Ermittlung der Periodenprävalenz wurden die Patienten auf Grundlage ihres Behandlungsstatus, ausgehend von *Szenario 2* (Tabelle 3-2), in die Populationen 1L-JAKi oder 2L+ MF-Behandlung eingeteilt. Die Anämiebehandlung wurde hier auf Grundlage der Verschreibung bzw. stationären Verabreichung identifiziert. Dabei wurden folgende ATC-Codes und/oder OPS verwendet: ATC B03XA01 (EPO), ATC H02 (Kortikosteroide), ATC G03B (Androgene), OPS 8-800.0, 8-800.1 (Bluttransfusion), OPS 8-800.c (Erythrozytenkonzentrat).

Im Ergebnisbericht werden die rohe und relative Rate der AOK Plus-Population dargestellt und nach Altersgruppen gemäß der deutschen Krankenversicherungsstatistik aus dem Jahr 2021 stratifiziert. Weiterhin wird die geschlechts- und altersstandardisierte Rate für die deutsche GKV-Bevölkerung ebenfalls unter Verwendung der Krankenversicherungsstatistik dargestellt und zusätzlich auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Um die Anzahl der zu erwartenden Fälle in den Referenzpopulationen abzuschätzen, wurde bei der Extrapolation die

Alters- und Geschlechtsverteilung pro Kalenderjahr berücksichtigt [127]. Die Altersstandardisierung und die Hochrechnung erfolgte gemäß der beschriebenen Methodik nach Roessler *et al.* (2020) [130] und Kreuter *et al.* (2022) [131].

### **Ergebnisse der Kassendatenanalyse**

Im Folgenden werden die für die Herleitung der Zielpopulation von Momelotinib relevanten Ergebnisse der AOK-Kassendatenanalyse dargestellt [128; 129]. Die Ergebnisdarstellung gliedert sich in zwei Teile: (1) Angaben zu der Punktprävalenz bzw. kumulativen Inzidenz sowie (2) Angaben zu der Periodenprävalenz. Es ist anzumerken, dass der Datensatz aufgrund des Erhebungszeitraumes in den hier relevanten Schritten ausschließlich Ruxolitinib-behandelte Patienten und keine Fedratinib-behandelten Patienten enthält. Demnach ist nachfolgend bei einer erfassten JAKi-Behandlung von einer Ruxolitinib-Behandlung auszugehen.

#### *(1) Angaben zur allgemeinen Punktprävalenz und kumulativen Inzidenz der MF*

Der Patientenfluss der MF-bezogenen Punktprävalenz bzw. kumulativen Inzidenz für das Jahr 2021 in Deutschland ist in Abbildung 3-6 dargestellt.

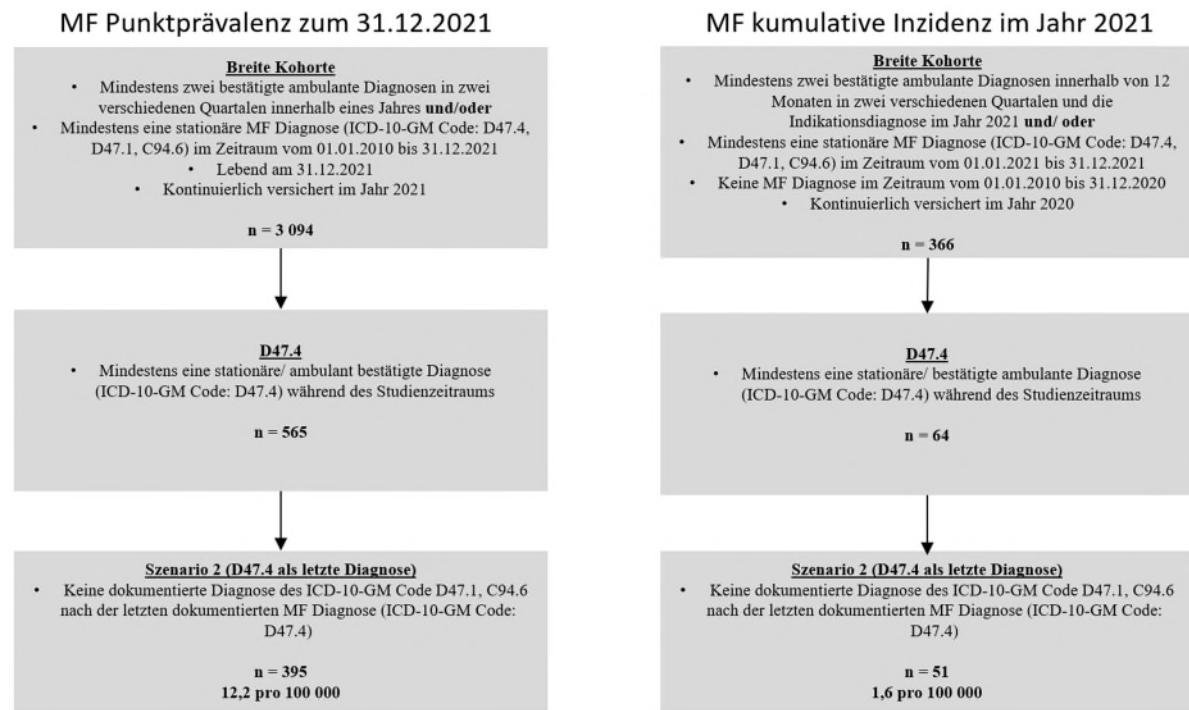


Abbildung 3-6: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Punktprävalenz und kumulativen Inzidenz für Szenario 2 im Jahr 2021.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Breite Kohorte umfasste insgesamt 3.094 Patienten. Von den 565 Patienten, die im Studienzeitraum die Diagnose D47.4 aufwiesen, hatten 395 Patienten keine Diagnose C94.6 oder D47.1 nach der letzten D47.4 und konnten *Szenario 2* zugeordnet werden. Basierend auf der Ausganggröße der AOK Plus zeigt sich für *Szenario 2* eine MF-Punktprävalenz von 12,2 pro 100.000. Extrapoliert auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergibt sich daraus eine **Punktprävalenz von 11,8 pro 100.000 Einwohner** (Tabelle 3-4).

Innerhalb der Breiten Kohorte konnten insgesamt 366 Neuerkrankungen ermittelt werden, von denen 64 Patienten im Studienzeitraum die Diagnose D47.4 hatten. Bei 51 dieser Patienten lag keine Diagnose C94.6 oder D47.1 nach der letzten D47.4 vor (*Szenario 2*). Bezogen auf die Ausganggröße der AOK Plus lag die kumulative Neuerkrankungsrate im Jahr 2021 demnach bei 1,6 pro 100.000. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergibt sich daraus eine **kumulative Inzidenz von 1,5 pro 100.000 Einwohner** (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Punktprävalenz und kumulative Inzidenz der MF in Deutschland für das Jahr 2021 (Ergebnisse der Kassendatenanalyse)

	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000
<b>Szenario 2<sup>a</sup></b>	11,8	1,5

a: Teil der Basis-Kohorte und keine dokumentierte Diagnose (ICD-10-GM D47.1, C94.6) nach der letzten dokumentierten MF-Diagnose (ICD-10-GM D47.4)  
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

## (2) Angaben zur Periodenprävalenz (Behandlungsprävalenz)

Da sich die Angaben zur Zielpopulation gemäß der Modulvorlage auf einen Jahreszeitraum beziehen sollen, werden im Folgenden zusätzlich die Ergebnisse der Periodenprävalenz aus der AOK-Kassendatenanalyse aufgeführt. Die Auswertungen werden einerseits für die Patienten, die Ruxolitinib-vorbehandelt sind und sich damit in der Kohorte 2L+ MF-Behandlung befinden sowie für Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum in der Kohorte 1L-JAKi und/oder 2L+ MF-Behandlung befinden, dargestellt. Ausgangsbasis stellt hierfür das *Szenario 2* dar.

## **Ergebnisse der Kohorte 1L-JAKi und/oder 2L+ MF-Behandlung**

Der Patientenfluss der MF-bezogenen Periodenprävalenz für Patienten in der 1L-JAKi- und/oder 2L+ MF-Behandlung-Kohorte im Jahr 2021 in Deutschland ist in Abbildung 3-7 veranschaulicht.

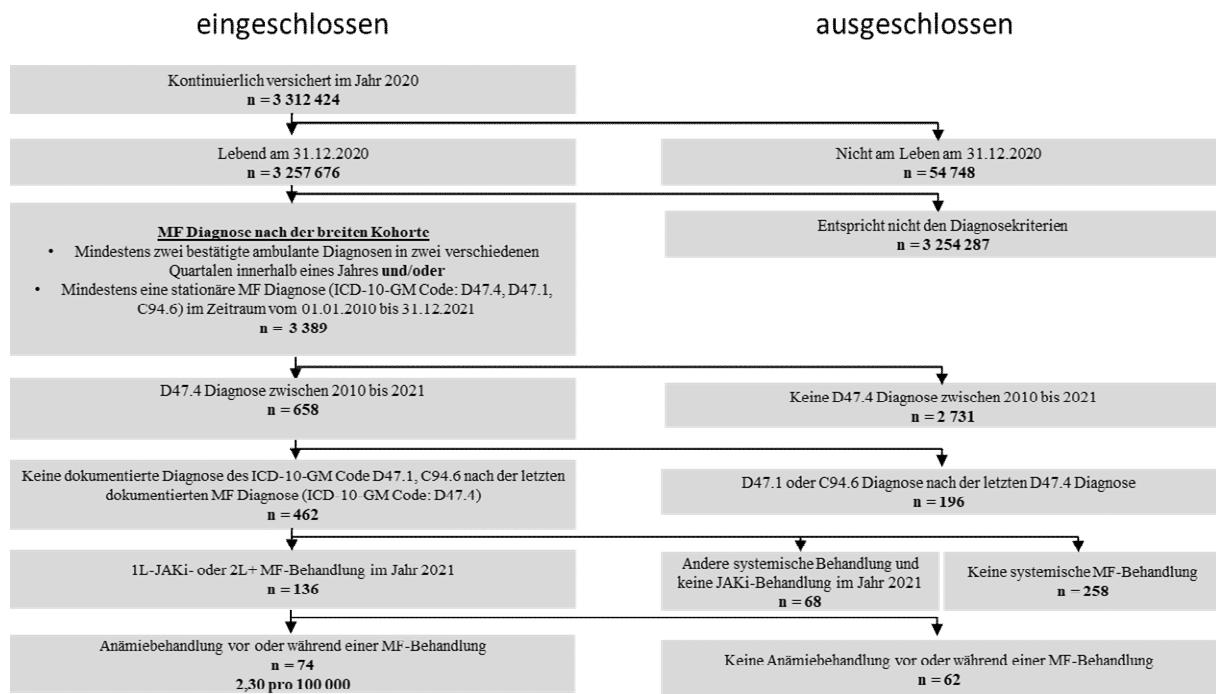


Abbildung 3-7: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Periodenprävalenz für das Jahr 2021 (1L-JAKi und/oder 2L+ MF-Behandlung Kohorte).

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Im Rahmen der Periodenprävalenz-Analyse zeigte sich für die AOK Plus-Population, dass im Jahr 2021 bei n=462 Patienten keine Diagnose C94.6 oder D47.1 nach der letzten D47.4 vorlag. Davon erhielten 258 (55,8%) Patienten keine systemische MF-Therapie, 68 (14,72%) erhielten im selben Jahr eine andere systemische Therapie (exklusive JAKi) und 136 (29,43%) Patienten waren mit einem JAKi (vor-)behandelt (1L-JAKi-Behandlung und/oder 2L+ MF-Behandlung). Der Datensatz enthält dabei ausschließlich Ruxolitinib- und keine Fedratinib-vorbehandelten Patienten. Eine Anämiebehandlung erhielten 74 Patienten, was einer Periodenprävalenz von 2,30 pro 100.000 entspricht (Abbildung 3-7). Für die Gesamtbevölkerung ergibt sich damit eine Periodenprävalenz von 2,16 pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5).

### Ergebnisse der Kohorte Ruxolitinib-vorbehandelt und 2L+ MF-Behandlung

Der Patientenfluss der MF-bezogenen Periodenprävalenz der Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten unter 2L+ MF-Behandlung im Jahr 2021 in Deutschland ist in Abbildung 3-8 dargestellt.

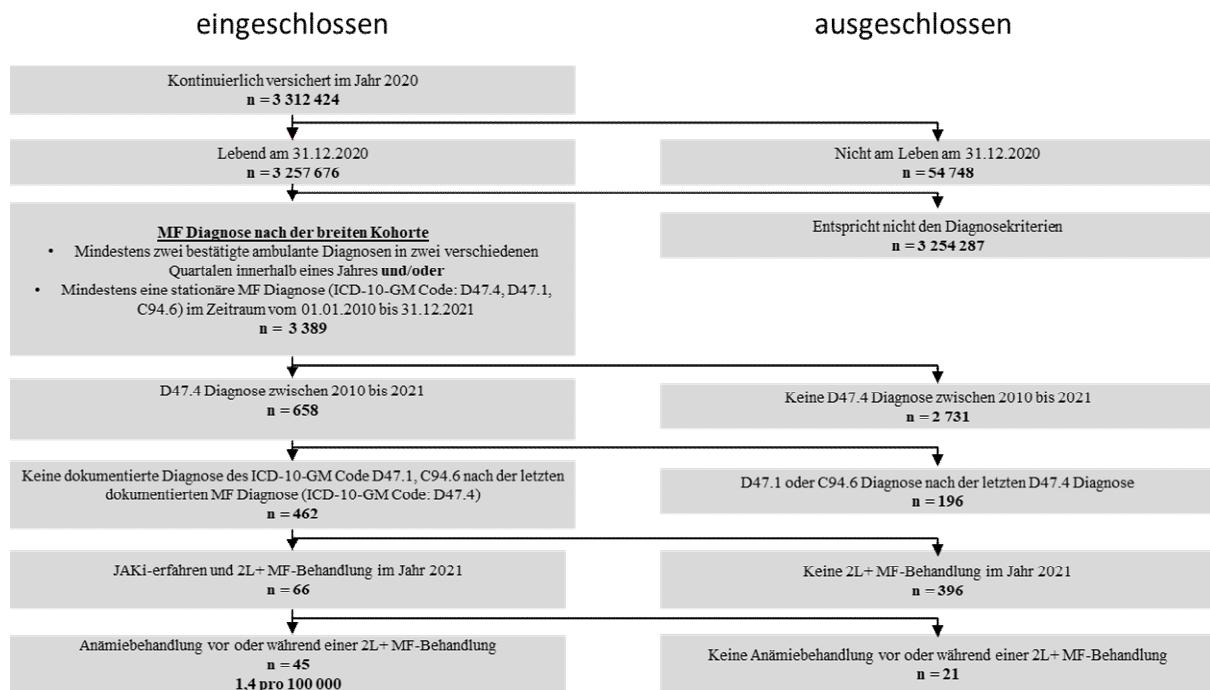


Abbildung 3-8: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Periodenprävalenz für das Jahr 2021 (JAKi-vorbehandelt und 2L+ MF-Behandlung Kohorte)  
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Ausgehend von den in der AOK Plus-Population insgesamt n=462 MF-diagnostizierten Patienten im Jahr 2021 ohne Diagnose C94.6 oder D47.1 nach der letzten D47.4 zeigt sich, dass 396 (85,71%) Patienten keine 2L+ MF-Behandlung im Jahr 2021 erhielten, während 66 (14,29%) Patienten JAKi-vorbehandelt waren und im selben Jahr eine systemische MF-Behandlung (inkl. JAKi-Behandlung) erhielten. Der Datensatz enthält dabei ausschließlich Ruxolitinib- und keine Fedratinib-vorbehandelten Patienten. Von diesen 66 Patienten erhielten 45 Patienten eine Anämiebehandlung, was einer Periodenprävalenz von 1,4 pro 100.000 entspricht (Abbildung 3-8). Für die Gesamtbevölkerung ergibt sich damit eine extrapolierte **Periodenprävalenz von 1,29 pro 100.000 Einwohner** (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5 fasst die Ergebnisse der extrapolierten Periodenprävalenz für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis 31.12.2021 für behandelte MF-Patienten (1L-JAKi- und/oder 2L+ MF-Behandlung) und Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten unter 2L+ MF-Behandlung, die an einer moderaten bis schweren Anämie leiden, zusammen.

Tabelle 3-5: Extrapolierte Periodenprävalenz für behandelte MF-Patienten

	Periodenprävalenz pro 100.000 <sup>a</sup>
1L-JAKi und/oder 2L+ MF-Behandlung	2,16
JAKi vorbehandelt und 2L+ MF-Behandlung	1,29
a: im Jahr 2021	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

### ***Einordnung der Kassendatenanalyse***

Die Aussagekraft von Versorgungsdaten hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die hier vorgestellte Kassendatenanalyse liefert aktuelle Daten aus dem Jahr 2021 für das hier relevante Anwendungsgebiet und ermöglicht einen Rückschluss auf den deutschen Versorgungskontext. Im Folgenden werden einige Einschränkungen kurz vorgestellt.

Die Daten der AOK Plus repräsentieren ca. 5% der deutschen Allgemeinbevölkerung und mindestens zwei Bundesländer. Es sind möglicherweise nicht alle demografischen Merkmale der deutschen MF-Patienten repräsentiert. Aufgrund von einheitlichen Datenerfassungs- und Gesundheitsvorschriften sowie dem einheitlich geregelten Zugang zum Gesundheitssystem ist nicht zu erwarten, dass die Krankheits- und Behandlungsmuster der AOK Plus-Patienten wesentlich von denen anderer deutscher Regionen abweichen. Um diese mögliche Verzerrung zu berücksichtigen und Zahlen auf nationaler Ebene zu schätzen, wurden Angaben zum Alter und Geschlecht der Patienten auf der Grundlage der Krankenversicherungsstatistik-Verteilung angepasst [101; 127].

Des Weiteren handelt es sich bei den AOK Plus-Daten um Daten aus der klinischen Routinepraxis. Einige wichtige Patientenmerkmale, die für die Untersuchung von Nutzen wären, sind aufgrund der Beschaffenheit der Datenbank nicht vorhanden. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die ambulanten Daten unvollständig sind oder die Vergabe des ICD-10-GM Codes fehlerhaft ist. Um eine mögliche fehlerhafte Identifizierung der MF im ambulanten Bereich zu vermeiden, wurden nur Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, wenn für sie zwei Diagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen vorlagen. Dieser üblicherweise verwendete Ansatz könnte zu einer konservativen Schätzung der Prävalenz und Inzidenz führen, gilt aber im Allgemeinen als gute Praxis.

Darüber hinaus bestehen Einschränkungen hinsichtlich der für die MF verwendeten ICD-10-GM Codes. Obwohl in der Literatur die Verwendung der ICD-10-GM Codes D47.4 und D47.1 zur Identifizierung empfohlen werden, ist unklar, ob die Kombination dieser Codes die Krankheit tatsächlich repräsentiert. Zur Reduktion der Kodierungsunschärfe und in Übereinstimmung mit den identifizierten externen Publikationen wurde sich auf *Szenario 2* fokussiert. Dieses betrachtet Patienten, die keine Diagnose C94.6 oder D47.1 nach der letzten Kodierung von D47.4 vorwiesen. Die D47.4 kodiert die Osteomyelofibrose und inkludiert sowohl die PMF als auch die Post-ET- und die Post-PV-MF. Damit ist sie die spezifischste Kodierung für diese Indikation bezogen auf den deutschen Versorgungskontext.

Weiterhin lassen die Daten keine direkte Erfassung der Patienten innerhalb der 1L-JAKi- und 2L+ MF-Behandlung-Populationen zu, da es nicht möglich ist, zu rekonstruieren, an welchen Tagen ein Patient seine Medikamente eingenommen hat. Um sich dennoch den Teilpopulationen anzunähern, wurden die Patienten auf Grundlage von Verschreibungsdaten, dem stationären Aufenthalt und einem Algorithmus zur Annäherung an das Datum des Behandlungsabbruchs in die Therapiegruppen eingeteilt. Im Rahmen der Schätzung der Periodenprävalenz wurden Patienten der Population 1L-JAKi oder 2L+ MF-Behandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt im Jahr 2021 zugeordnet, unabhängig davon, ob das Datum des Behandlungsbeginns oder -abbruchs im Jahr 2021 lag.

Des Weiteren schließt die Periodenprävalenz alle Patienten, welche die Auswahlkriterien erfüllen, ein, ohne zu berücksichtigen, ob das Sterbedatum in den Bewertungszeitraum fällt oder nicht. Aufgrund der allgemeinen Lebenserwartung bei MF ist jedoch keine wesentliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von Sterblichkeit zu erwarten [127]. Da es sich bei den JAKi um immunsuppressive Medikamente handelt, kann darüber hinaus angenommen werden, dass die COVID-19-Pandemie einen wesentlichen Einfluss auf die Verschreibung von JAKi hatte. Dieser Einfluss könnte sich in den Kassendaten in einem verringerten Anteil an verordneten JAKi widerspiegeln.

### Zusammenfassung

Ausgehend von der Literaturrecherche konnten für das o. g. Anwendungsgebiet Inzidenzraten ausschließlich für die PMF identifiziert werden (Tabelle 3-1). Es werden keine allgemeinen Prävalenzangaben oder spezifische Prävalenz- und Inzidenzangaben zur Post-PV-MF und Post-ET-MF gemacht. Die Kassendatenanalyse liefert – bezogen auf das Anwendungsgebiet von Momelotinib – dagegen spezifische Prävalenz- und Inzidenzangaben, die sich auf die PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF beziehen.

Ausgehend von den oben genannten Quellen werden in Tabelle 3-6 Anwendungsgebiet-konforme Prävalenz- und Inzidenzangaben für die PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF dargestellt. Daraus ergibt sich – unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Fedratinib-Dossier – eine **Prävalenz von 8,0 bis 11,8 pro 100.000 Einwohner** und eine **Inzidenz von 0,27 bis 1,5 pro 100.000 Einwohner und Jahr** in Deutschland.

Tabelle 3-6: Zusammenfassung der Prävalenz- und Inzidenzspannen für die Myelofibrose

MF	SLR	Versorgungsanalyse Fedratinib-Dossier	Kassendatenanalyse
Prävalenz <sup>a</sup>	---	8,0 <sup>b</sup>	11,8 <sup>b</sup>
<b>Resultierende Spanne: 8,0-11,8</b>			
Inzidenz <sup>a</sup>	---	---	1,5 <sup>b</sup>
MF <sup>a</sup>	0,27-1,14 <sup>c</sup>	---	---
<b>Resultierende Spanne: 0,27-1,5</b>			
<p>a: Angaben pro 100.000</p> <p>b: Angabe umfasst alle Subtypen gemäß Anwendungsgebiet (PMF, Post-PV-MF, Post-ET-MF)</p> <p>c: Obergrenze ergibt sich aus der Summe der geschlechtsspezifischen Angaben der Referenz Neuser <i>et al.</i> (2023)</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [7; 124; 126]</p>			

Die Herleitung der Zielpopulation im Abschnitt 3.2.4 erfolgt unter Berücksichtigung der Angaben in Tabelle 3-6 und unter Angabe von Unsicherheiten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Momelotinib Patientenpopulation a (JAKi-naiv)	429 – 737	378 – 648 460 – 1.470*
Momelotinib Patientenpopulation b (RUX-vorb.)	319 – 972	281 – 855 210 – 1.160*

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
 \* In seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Momelotinib hat der G-BA 460 – 1.470 GKV-Patienten für Subpopulation A und 210 – 1.160 GKV-Patienten für Subpopulation B bestimmt [123].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Im Folgenden werden die spezifischen Patientenzahlen für das Anwendungsgebiet von Momelotinib getrennt für Subpopulation A und B hergeleitet.

Tabelle 3-8 zeigt die Zusammenfassung der Herleitung und fasst die berechneten Zahlen zusammen. Die Erläuterung der Herleitung der einzelnen Subpopulationen schließt unterhalb der Tabelle an. Alle Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [132].

Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Herleitung der Subpopulationen A und B von Momelotinib

Berechnungsschritte	Anteil (%)	Anzahl (N) <sup>1</sup>				
Gesamtbevölkerung in Deutschland 2023	100	84.475.500				
Ausgangsbasis	Subpopulation A JAKi-naiv	Subpopulation B Ruxolitinib- vorbehandelt				
Prävalenz der PMF & Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland	8-11,8	6.759-9.969				
Inzidenz der symptomatischen PMF& Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland <sup>2</sup>	---	303-374				
	Anteil (%)	Anzahl (N) <sup>1</sup>	Anteil (%)	Anzahl (N) <sup>1</sup>		
Prävalente symptomatische Patienten ohne JAKi-Behandlung <sup>3</sup>	14,72	995-1.468	---	---		
Inzidenz der symptomatischen PMF & Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland <sup>2</sup>	---	303-374	---	---		
Prävalente symptomatische Patienten mit Wechsel von 1L-JAKi- zu 2L+ MF-Behandlung <sup>3</sup>	---	---	14,29	966-1.425		
<b>Summe der Patienten mit symptomatischer PMF &amp; Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland in der Zielpopulation</b>	<b>1.298-1.842</b>		<b>966-1.425</b>			
PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF-Patienten mit moderater bis schwerer Anämie <sup>3, 4, 5</sup>	33-40	429-737	33-68,18	319-972		
Versicherte in der GKV 2023	87,9		74.256.932			
<b>Patienten in der GKV-Zielpopulation (87,9%)</b>	<b>378-648</b>		<b>281-855</b>			
1: Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet.						
2: Eigene Berechnungen. Datenbasis Neuser <i>et al.</i> (2023)						
3: Datenbasis: AOK Plus (Cytel 2023, Slowley 2024)						
4: Angaben gem. Komrokji <i>et al.</i> (2015)						
5: Angaben gem. Mead <i>et al.</i> (2022)						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [7; 12; 133; 134]						

## Prävalenz der PMF& Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland

Ausgangsbasis für die Berechnung absoluter Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Momelotinib waren die Bevölkerungszahlen für Deutschland für das Bezugsjahr 2023 gemäß Statistischem Bundesamt. Demnach lebten im Jahr 2023 84.475.500 Personen in der Bundesrepublik Deutschland [135].

Um den absoluten Anteil an Patienten zu ermitteln, der in Deutschland an einer PMF oder Post-PV- oder Post-ET-MF leidet, wurden die im Rahmen der Kassendatenanalyse ermittelten Prävalenzraten sowie die Prävalenzangabe gemäß der Versorgungsforschungsanalyse aus dem Fedratinib-Dossier herangezogen [124]. Daraus ergibt sich eine Prävalenzspanne von **8,0 pro 100.000 bis 11,8 pro 100.000 Einwohner**.

Unter Anwendung dieser Spanne auf die Bevölkerungszahlen lässt sich damit eine absolute Spanne von **6.759 bis 9.969 PMF- oder Post-PV- oder Post-ET-MF-Patienten in Deutschland** berechnen.

### 3.2.4.1 Herleitung der Zielpopulation – Subpopulation A

Die Subpopulation A beinhaltet Patienten, die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind. Die nachfolgende Tabelle 3-9 fasst die Herleitung der symptomatischen PMF- sowie Post-PV-MF- und Post-ET-MF-Patienten, die an einer moderaten bis schweren Anämie leiden und JAKi-naiv sind, für die deutsche GKV zusammen. Die Erläuterung zu den einzelnen Schritten findet sich unterhalb der Tabelle.

Ausgangsbasis für die Berechnung der absoluten Patientenzahlen der Subpopulation A von Momelotinib waren die ermittelten absoluten Zahlen der Inzidenz aus dem Jahr 2024 und der Prävalenz aus dem Jahr 2023 (Tabelle 3-8). Um eine Doppelzählung der Patienten zu vermeiden, wurden die absoluten Zahlen mit unterschiedlichen Bezugsjahren berechnet.

Tabelle 3-9: Herleitung der Subpopulation A: JAKi-naive Patienten

<b>JAKi-naive Patienten</b>	<b>Untergrenze</b>		<b>Obergrenze</b>	
	<b>Anteil (%)</b>	<b>Anzahl (N)<sup>1</sup></b>	<b>Anteil (%)</b>	<b>Anzahl (N)<sup>1</sup></b>
Prävalente Patienten mit PMF & Post-PV- und Post-ET-MF	---	6.759	---	9.969
davon mit Behandlung (=symptomatisch), aber keine JAKi-Behandlung im Bezugsjahr <sup>2</sup>	14,72	995	14,72	1.468
Neue Fälle symptomatischer PMF & Post-PV- und Post-ET-MF in 2023 <sup>3</sup>	---	303	---	374
<b>Patienten mit symptomatischer PMF &amp; Post-PV- und Post-ET-MF in Zielpopulation Subpopulation A</b>	---	<b>1.298</b>	---	<b>1.842</b>
davon mit moderater bis schwerer Anämie <sup>4,5</sup>	33	429	40	737
davon in GKV	87,90	378	87,90	648
<b>Zielpopulation (Subpopulation A): 378 – 648 Patienten</b>				
1: Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet.				
2: Datenbasis: AOK Plus (Cytel 2023, Slowley 2024)				
3: Eigene Berechnungen. Datenbasis Neuser <i>et al.</i> (2023)				
4: Angaben gem. Komrokji <i>et al.</i> (2015)				
5: Angaben gem. Mead <i>et al.</i> (2022)				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Referenzen: [7; 12; 134]				

### **Prävalenz und Inzidenz symptomatischer PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF ohne JAKi-Behandlung**

#### ***Prävalente symptomatische Patienten ohne JAKi-Behandlung***

**6.759 bis 9.969** prävalente Patienten mit PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF aus dem Jahr 2023 stellen die Basis für die Ermittlung der prävalenten JAKi-naiven Patienten dar.

Da sich die Subpopulation A ausschließlich auf Patienten bezieht, die noch keine JAKi-Behandlung erhalten haben, darf von den prävalenten Patienten nur der Anteil berücksichtigt werden, der sich auf symptomatische Patienten ohne JAKi-Behandlung im Bezugsjahr bezieht. Hierzu wurde ein Anteil von **14,72%** berücksichtigt, der im Rahmen der AOK-Kassendatenanalyse errechnet werden konnte. Damit ergibt sich, dass **995 bis 1.468** Patienten an einer PMF oder Post-PV- oder Post-ET-MF leiden und symptomatisch sind, jedoch keine JAKi-Behandlung erhalten haben.

#### ***Neuerkrankungen symptomatischer PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF***

Weiterhin gelten alle neu diagnostizierten symptomatischen PMF- sowie Post-PV- und Post-ET-MF-Patienten aus dem Jahr 2024 als JAKi-naiv, da zum Diagnosezeitpunkt noch keine Behandlung stattgefunden haben kann.

Als Grundlage wird ausschließlich die Publikation von Neuser *et al.* (2023) herangezogen [7], da diese Studie ebenfalls Registerdaten des ZfKD-Registers (Zeitraum 2017 bis 2019) verwendet, jedoch aktueller ist, als die ebenfalls in der SLR identifizierte Studie von Kraywinkel *et al.* aus dem Jahr 2019 mit Daten von 2013 bis 2015. Die in der SLR identifizierte Studie von Rohrbacher *et al.* (2008) verwendet veraltete Daten aus 1998 bis 2000 und wird daher nicht berücksichtigt. Da die Studie von Manz *et al.* (2025) ausschließlich Inzidenzraten für PV berichtet, wird aus Konsistenz-Gründen die Studie von Neuser *et al.* verwendet, da diese Inzidenzen sowohl für PV als auch für PMF und ET aus der gleichen Datenquelle mit der gleichen Erhebungsmethode berichtet.

Im ersten Schritt werden absolute Patientenzahlen für die PMF, PV und ET für die deutsche Allgemeinbevölkerung berechnet. Unter Anwendung der deutschen Gesamtbevölkerung von 84.620.800 Personen im Jahr 2024 mit 41.620.200 Männer und 43.000.600 Frauen [135] und der berichteten Inzidenzen ergeben sich 482 Neuerkrankungen für PMF, 554 für PV und 764 für ET (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Inzidenz der PMF, PV und ET in Deutschland getrennt nach Geschlecht

Inzidenz	PMF (D47.4)		PV (D45)		ET (D47.3)	
Geschlecht	Rate <sup>1</sup>	Anzahl (N) <sup>2</sup>	Rate <sup>1</sup>	Anzahl (N) <sup>2</sup>	Rate <sup>1</sup>	Anzahl (N) <sup>2</sup>
<b>Männer</b>	0,68	284	0,74	308	0,77	321
<b>Frauen</b>	0,46	198	0,57	246	1,03	443
<b>Gesamt</b>	---	482	---	554	---	764

1: Angaben gem. Neuser *et al.* (2023). Altersstandardisiert nach altem Europastandard; Angaben pro 100.000 Personen.  
 2: Eigene Berechnungen. Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
 Referenzen: [7]

In einem weiteren Schritt wird der Anteil der Patienten bestimmt, die in Folge einer PV oder ET eine MF entwickelt hat. Hierzu wird die Publikation von Kaifie *et al.* (2016) herangezogen [13], gemäß derer 13,4% der PV-Patienten eine Post-PV-MF und 11,9% der ET-Patienten eine Post-ET-MF entwickeln. Dadurch ergeben sich 75 Post-PV-MF- und 92 Post-ET-MF-Neuerkrankungen im Jahr 2024.

Zur Bestimmung des Anteils der symptomatischen Patienten – gemessen an allen Neuerkrankungen im Bezugsjahr – wird eine Behandlung mit ‚watch & wait‘ als Näherung für symptomfreie Patienten verwendet [10]. In diesem Zusammenhang konnten zwei Publikation identifiziert werden, die relevante Angaben liefern: So untersuchen Kaifie *et al.* (2016) die Inzidenz von thrombotischen und thromboembolischen Events sowie Blutungskomplikationen bei MPN-Patienten [13]. In der Studienpopulation werden 46,2% der PMF-Patienten nicht behandelt („watch & wait“), sodass sich ein Anteil von 53,8% an symptomatischen PMF-Patienten folgern lässt. Bei Post-PV-MF- bzw. Post-ET-MF-Patienten scheinen 66,7% bzw. 68,4% symptomatisch. Eine retrospektive Studie von Mead *et al.* (2022) von Patientenakten aus den Jahren 2014 bis 2019 analysierte die Behandlungsstrategien bei MF [12]. In der Studie wird angegeben, dass insgesamt 53,5% der MF-Patienten bei Diagnosestellung nicht behandelt wurden („watch & wait“), während bei 46,5% der MF-Patienten mit einer aktiven Behandlung bei Diagnosestellung begonnen wurde [12].

Unter Berücksichtigung der oben extrahierten Angaben für den Anteil symptomatischer Patienten ergibt sich für die PMF in Deutschland ein absoluter Patientenanteil von 225 bis 260 Patienten mit einer Spanne von 46,5% bis 53,8%. Unter Berücksichtigung einer Spanne von 46,5% bis 66,7% lässt sich für die symptomatischen Post-PV-MF Patienten in Deutschland ein absoluter Patientenanteil von 35 bis 51 Patienten berechnen. Bezogen auf die Post-ET-MF zeigt sich unter einer Spanne von 46,5% bis 68,4% ein absoluter Inzidenzanteil von 43 bis 63 symptomatischen Post-ET-MF Patienten.

Die nachfolgende Tabelle 3-11 fasst die Herleitung der Inzidenz für Patienten mit symptomatischer PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-11: Herleitung der Inzidenz der symptomatischen PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland für das Jahr 2023

Inzidenz	Untergrenze		Obergrenze	
<b>Bezugsjahr 2024</b>				
<b>MF-Form</b>				
<b>PMF<sup>4</sup></b>	---	<b>482</b>	---	<b>482</b>
davon symptomatisch <sup>1,2</sup>	46,5	<b>225</b>	53,8	<b>260</b>
<b>Post-PV- und Post-ET-MF</b>				
<b>PV<sup>4</sup></b>	---	<b>554</b>	---	<b>554</b>
davon Post-PV-MF <sup>1</sup>	13,4	75	13,4	75
davon symptomatisch <sup>1,2</sup>	46,5	<b>35</b>	66,7	<b>51</b>
<b>ET<sup>4</sup></b>	---	<b>764</b>	---	<b>764</b>
davon Post-ET-MF <sup>1</sup>	11,9	92	11,9	92
davon symptomatisch <sup>1,2</sup>	46,5	<b>43</b>	68,4	<b>63</b>
<b>Patienten mit symptomatischer PMF &amp; Post-PV und Post-ET-MF</b>	---	<b>303</b>	---	<b>374</b>

1: Angaben gem. Kafie *et al.* (2016).  
 2: Angaben gem. Mead *et al.* (2022).  
 3: Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet.  
 4: Berechnet auf Grundlage von Neuser *et al.* (2023).

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
 Referenzen: [7; 12; 13]

Ausgehend von den einzeln berechneten Inzidenzangaben für die Subtypen (PMF, Post-PV-MF, Post-ET-MF) lässt sich abschließend eine absolute Inzidenzspanne für die PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF Patienten in Deutschland zusammenfassen. Daraus berechnet sich eine absolute Spanne von **303 bis 374 symptomatischen PMF- sowie Post-PV- und Post-ET-MF-Neuerkrankungen** als Teil der Subpopulation A von Momelotinib.

Zusammen mit den **995 bis 1.468 prävalenten Patienten** können damit für die Subpopulation A **1.298 bis 1.842** Patienten mit symptomatischer PMF oder Post-PV- oder Post-ET-MF ermittelt werden.

### **Berechnung von PMF- sowie Post-PV- und Post-ET-MF-Patienten mit moderater bis schwerer Anämie**

Das Anwendungsgebiet von Momelotinib bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit einer moderaten bis schweren Anämie. Daher muss in einem weiteren Schritt bei der Berechnung der Subpopulation A ein Patientenanteil berücksichtigt werden, der die Patienten, die an einer moderaten bis schweren Anämie innerhalb der Subpopulation A leiden, berechnet.

Dazu kann einerseits die Publikation von Mead *et al.* (2022) herangezogen werden, in der angegeben wird, dass 33% der PMF- und Post-PV- und Post-ET-MF-Patienten 4 Wochen nach der Diagnosestellung einen Hb-Wert <10 g/dl aufweisen [12].

Weiterhin kann eine Publikation von Komrokji *et al.* (2015) berücksichtigt werden. In dieser multizentrischen Studie aus dem Jahr 2010 aus den USA und Australien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Pacritinib bei Patienten mit MF untersucht [134]. Pacritinib ist ein JAKi, der in der EU nur bei rheumatoider Arthritis, atopischer Dermatitis, Alopecia areata sowie bei juveniler idiopathischer Arthritis zugelassen ist [136]. In die 1-armige Phase-II-Studie wurden N=35 MF-Patienten aufgenommen. Insgesamt zeigten sich in der Population n=22 Patienten (63%) mit PMF, n=6 mit Post-PV-MF und n=6 (17%) mit Post-ET-MF, worunter 40% der Patienten eine Anämie mit einem Hb <10 g/dl aufwiesen [134].

Unter Berücksichtigung dieser beiden Publikationen ergibt sich eine Spanne von **33% bis 40%** für PMF- oder Post-PV- bzw. Post-ET-MF-Patienten, die an einer moderaten bis schweren Anämie leiden. Damit lässt sich eine absolute Patientenspanne von **429 bis 737** Patienten mit symptomatischer PMF oder Post-PV- oder Post-ET-MF, die an einer moderaten bis schweren Anämie leiden, berechnen.

### **Berechnung der Patienten in der GKV-Zielpopulation – Subpopulation A**

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Subpopulation A erfolgte außerdem unter Beachtung des Anteils der Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet. Im Jahr 2023 lebten laut statistischem Bundesamt 84.475.500 Personen in Deutschland. Laut GKV-Jahresdurchschnitt 2023 waren im selben Jahr 74.256.932 (d. h. ein Anteil von 87,9%) gesetzlich krankenversichert. Unter Anwendung dieses Anteils kann in der GKV-Zielpopulation (Subpopulation A) eine Patientenspanne von **378 bis 648** symptomatischen PMF, Post-PV- oder Post-ET-MF-Patienten, die an einer moderaten bis schweren Anämie leiden und JAKi-naiv sind, ermittelt werden.

### 3.2.4.2 Herleitung der Subpopulation B

Die Subpopulation B beinhaltet Patienten, die bereits mit Ruxolitinib therapiert wurden und somit vorbehandelt sind. Die nachfolgende Tabelle 3-12 fasst die Herleitung der symptomatischen PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF-Patienten, die an einer moderaten bis schweren Anämie leiden und Ruxolitinib-vorbehandelt sind, für die deutsche GKV zusammen. Die Darstellung der einzelnen Berechnungsschritte schließt unterhalb der Tabelle an.

Tabelle 3-12: Herleitung der Subpopulation B: Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten	Untergrenze		Obergrenze	
	Anteil (%)	Anzahl (N) <sup>1</sup>	Anteil (%)	Anzahl (N) <sup>1</sup>
Prävalente Patienten mit symptomatischer PMF & Post-PV- und Post-ET-MF	---	6.759	---	9.969
davon mit Wechsel von First Line Ruxolitinib-Behandlung (vorbehandelt) und 2L+ MF-Behandlung (=symptomatisch) im Bezugsjahr <sup>2</sup>	14,29	966	14,29	1.425
<b>Patienten mit symptomatischer PMF &amp; Post-PV- und Post-ET-MF in Zielpopulation Subpopulation B</b>	---	<b>966</b>	---	<b>1.425</b>
davon mit moderater bis schwerer Anämie <sup>2,3</sup>	33	319	68,18	972
davon in GKV	87,90	281	87,90	855
<b>Zielpopulation (Subpopulation B): 281 – 855 Patienten</b>				
1: Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet. 2: Datenbasis: AOK Plus (Cytel 2023, Slowley 2024) 3: Angaben gem. Mead et al. (2022)				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [12]				

#### Prävalenz symptomatischer PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF bei Ruxolitinib-Vorbehandlung

Ausgangsbasis für die Ermittlung der prävalenten Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten stellen die im Rahmen der Prävalenzherleitung ermittelten **6.759 bis 9.969** Patienten mit PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF dar.

Da sich die Subpopulation B ausschließlich auf Patienten bezieht, die bereits eine Ruxolitinib-Behandlung erhalten haben, darf von den prävalenten Patienten nur ein Anteil berücksichtigt werden, der sich auf symptomatische Patienten mit JAKi-Behandlung im Bezugsjahr bezieht. Dazu kann ein Prozentanteil aus der AOK-Kassendatenanalyse herangezogen werden, der angibt, dass 14,29% der prävalenten PMF oder Post-PV- oder Post-ET-MF-Patienten im Bezugsjahr entweder von 1L-JAKi- zu 2L+ MF-Behandlung gewechselt sind oder bereits unter einer 2L+MF-Behandlung standen.

Insgesamt können damit, unter Anwendung dieses Anteils, für die Subpopulation B **966 bis 1.425** Patienten mit symptomatischer PMF oder Post-PV-MF oder Post-ET-MF berechnet werden.

#### **Berechnung von PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF-Patienten mit moderater bis schwerer Anämie**

Das Anwendungsgebiet von Momelotinib bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit einer moderaten bis schweren Anämie, sodass bei der Berechnung der Subpopulation B ebenfalls ein Patientenanteil berücksichtigt werden muss, der die Patienten, die an einer moderaten bis schweren Anämie innerhalb der Subpopulation B leiden, berechnet.

Als Untergrenze kann ebenfalls die Publikation von Mead *et al.* (2022) herangezogen werden, in der angeben wird, dass 33% der PMF sowie Post-PV-MF und Post-ET-MF-Patienten 4 Wochen nach der Diagnosestellung einen Hb-Wert <10 g/dl aufweisen [12].

Als Obergrenze kann ein innerhalb der AOK-Kassendatenanalyse ermittelter Patientenanteil von 68,18% berücksichtigt werden (Anteil der Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten mit einer moderaten bis schweren Anämie).

Insgesamt zeigt sich damit für Subpopulation B eine Spanne von 33% bis 68,18% für PMF sowie Post-PV-MF und Post-ET-MF-Patienten, die symptomatisch sind und an einer moderaten bis schweren Anämie leiden. Das entspricht in absoluten Zahlen insgesamt **319 bis 972** Patienten.

#### **Berechnung der Patienten in der GKV-Zielpopulation – Subpopulation B**

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Subpopulation B erfolgte ebenfalls unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet. Im Jahr 2023 lebten laut statistischem Bundesamt 84.475.500 Personen in Deutschland. Laut GKV-Jahresdurchschnitt 2023 waren im selben Jahr 74.256.932 (d. h. ein Anteil von 87,9%) gesetzlich krankenversichert. Unter Anwendung dieses Anteils ergibt sich in der GKV-Zielpopulation (Subpopulation B) eine Patientenspanne von **281 bis 855** symptomatischen PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF-Patienten, die an einer moderaten bis schweren Anämie leiden und Ruxolitinib-vorbehandelt sind.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Unter Berücksichtigung der identifizierten Literatur wird ersichtlich, dass im zeitlichen Verlauf keine wesentlichen Veränderungen der epidemiologischen Kennzahlen für die PMF in den nächsten 5 Jahren zu erwarten sind [8]. Dies spiegelt sich auch in der Tabelle 3-13

vorgenommenen Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet auf Basis der Prävalenz und Bevölkerungsentwicklung in Deutschland wider.

Tabelle 3-13: Prognostizierte 5-Jahres-Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

5-Jahres-Prognose		Anzahl (N) <sup>1</sup>		Anteil (%)	
Bezugsjahr		Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze
<b>2025</b>					
Gesamtbevölkerung in Deutschland <sup>2</sup>	84.756.900				
Patienten in Subpopulation A (JAKi-naiv)		378	648	0,0004	0,0008
Patienten in Subpopulation B (RUX-vorb.)		281	855	0,0003	0,0010
<b>2030</b>					
Gesamtbevölkerung in Deutschland <sup>2</sup>	85.151.700				
Patienten in Subpopulation A (JAKi-naiv)	---	380	651	0,0004	0,0008
Patienten in Subpopulation B (RUX-vorb.)	---	282	859	0,0003	0,0010
<b>Keine wesentlichen Änderungen innerhalb der nächsten 5 Jahre in der Zielpopulation (Subpopulation A + B)</b>					
1: Patientenzahlen aufgerundet.					
2: Statistisches Bundesamt (DESTATIS 2025)					
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [135]					

Eine Schätzung aller in Deutschland lebenden Patienten im Anwendungsgebiet (Tabelle 3-7 im Abschnitt 3.2.4) entspricht für das Bezugsjahr 2024 einem Anteil von 0,0004% bis 0,0008% für Subpopulation A (JAKi-naiv) und 0,0003% bis 0,0010% für Subpopulation B (RUX-vorbehandelt), gemessen an der deutschen Gesamtbevölkerung (N=84.620.800). Somit kann auf Basis der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung für Deutschland [135] – bei gleichbleibender Inzidenz- bzw. Prävalenzrate – keine nennenswerte Veränderung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet innerhalb der nächsten fünf Jahre angenommen werden (Tabelle 3-13).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Momelotinib	Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die JAKi-naiv sind	beträchtlich	378 – 648 460 – 1.470*
Momelotinib	Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die Ruxolitinib-vorbehandelt sind	beträchtlich	281 – 855 210 – 1.160*

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
 \* In seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Momelotinib hat der G-BA 460 – 1.470 GKV-Patienten für Subpopulation A und 210 – 1 160 GKV-Patienten für Subpopulation B bestimmt [123].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Momelotinib profitieren.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

In Abschnitt 3.2 wurden die jeweils zitierten Originalpublikationen bzw. darin angegebene Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und zum therapeutischen Bedarf herangezogen. Weitere Quellen wurden entweder im Rahmen der Zulassungsunterlagen bei der EMA berücksichtigt oder ergaben sich aus einer orientierenden Handsuche in der Literaturdatenbank MEDLINE via PubMed. Eingeschlossen wurden alle Referenzen, die relevante Informationen über die Beschreibung der Erkrankung oder den therapeutischen Bedarf lieferten.

In Abschnitt 3.2 wurde zur Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen der Erkrankung am 25.08.2025 eine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt (Tabelle 3-15). Eingeschlossen wurden alle Studien, die systematisch erhobene und populationsbezogene (extrahierbare) Daten zur Prävalenz und/oder Inzidenz der PMF und/oder der ET, PV, Post-ET-MF und Post-PV-MF präsentierte, unabhängig von der eigentlichen Fragestellung der jeweiligen Studie. Ein Populationsbezug wurde angenommen, wenn eine ausreichend große und somit repräsentative Kohorte auf einer auf Zufall basierenden Methode rekrutiert wurde. Die Altersspanne der Teilnehmer sollte dabei möglichst groß sein

und alle Gesundheitszustände sowie die beiden klassischen Geschlechter (das Geschlecht „Divers“ wird derzeit noch nicht in allen epidemiologischen Studien dokumentiert) berücksichtigen. Die Suche wurde auf Publikationen, die sich auf Deutschland beziehen, eingeschränkt. In diesem Rahmen konnte eine aktuelle Publikation zur Epidemiologie der MPN und des MDS in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2019 identifiziert werden, die zusammen mit der Kassendatenanalyse als Basis für die Herleitung repräsentativer epidemiologischer Kennzahlen im Rahmen des vorliegenden Dossiers dient. Die systematische Recherche wurde durch eine Handsuche in den Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen sowie in anderen öffentlich zugänglichen Quellen unter Berücksichtigung bekannter Krebsregister in Deutschland ergänzt.

Tabelle 3-15: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	25.08.2025	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	german*	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Polycythemia Vera"[Mesh] OR "Thrombocythemia, Essential"[Mesh]	15220
#2	"Myelofibros*"[tiab] OR ("Fibros*"[tiab] AND "Bone Marrow"[tiab]) OR "Myeloscleros*"[tiab] OR "Osteomyelofibros*"[tiab] OR ("Myeloid"[tiab] AND "Metaplas*"[tiab] AND "Agnogenic"[tiab])	13930
#3	("Vera*"[tiab] AND "Polycythemia Rubra"[tiab]) OR ("Vera*"[tiab] AND "Polycythemia Ruba"[tiab]) OR (Osler[tiab] AND Vaquez[tiab] AND Disease[tiab]) OR "Erythremia*"[tiab]	517
#4	"Thrombocythemia*"[tiab] AND (Essential[tiab] OR Hemorrhagic[tiab])	4410
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23711
#6	Epidemiology[Mesh] OR epidemiolog*[tiab] OR prevalen* [tiab] OR inciden*[tiab] OR regist*[tiab] OR cohort-stud*[tiab] OR (population-based[tiab] OR (population[tiab] AND based[tiab]))	3764511
#7	#5 AND #6	2199
#8	(#5 AND #6) AND german*	220

Abbildung 3-9 illustriert die systematische Recherche zur Epidemiologie der PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF. Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank lieferte zur Indikation verknüpft mit einem epidemiologischen Studientyp 2.199 Treffer (Tabelle 3-15). Nach Einschränkung auf Publikationen, die sich ausschließlich auf Deutschland beziehen, reduzierte sich die Anzahl der Treffer auf 220. Die Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte die Anzahl der Treffer auf 22. Zusammen mit 15 Publikation aus der Handsuche

ergaben sich insgesamt 37 Publikationen, die anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen wurden. Dabei wurden weitere 32 Publikationen ausgeschlossen. Somit erfüllten 5 Publikationen die Einschlusskriterien. Diese beziehen sich zwar nicht ausschließlich auf die PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF, werden aber als hinreichend valide erachtet, um in der vorliegenden Indikation eine Annäherung an die Zielpopulation zu ermöglichen.

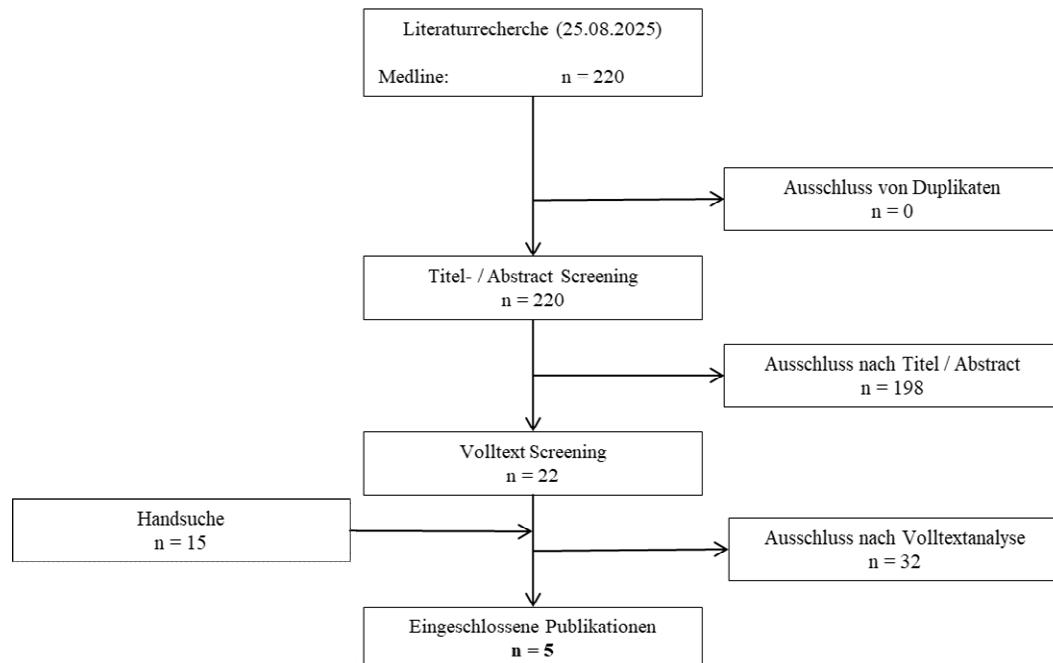


Abbildung 3-9: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie der PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Angaben zur Bevölkerung in Deutschland erfolgten gemäß Statistischem Bundesamt [135]. Die Anzahl GKV-Versicherter wurde der GKV-Statistik KM1/14 entnommen [137].

Alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation finden sich in einer Excel-Tabelle [132].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2025. Fachinformation Omjara Filmtabletten - Stand der Information: März 2025.
2. Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A., Passamonti, F., Reilly, J. T., Morra, E., Vannucchi, A. M., Mesa, R. A., Demory, J.-L., Barosi, G., Rumi, E. & Tefferi, A. 2009. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*, 113, 2895–901.
3. 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.
4. Ihle, J. N. & Gilliland, D. G. 2007. Jak2: normal function and role in hematopoietic disorders. *Current opinion in genetics & development*, 17, 8–14.
5. O'Sullivan, J. M. & Harrison, C. N. 2018. Myelofibrosis: clinicopathologic features, prognosis, and management. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 16, 121–31.
6. Romano, M., Sollazzo, D., Trabanelli, S., Barone, M., Polverelli, N., Perricone, M., Forte, D., Luatti, S., Cavo, M., Vianelli, N., Jandus, C., Palandri, F. & Catani, L. 2017. Mutations in JAK2 and Calreticulin genes are associated with specific alterations of the immune system in myelofibrosis. *OncoImmunology*, 6, 00–.
7. Neuser, P., Kraywinkel, K. & Kim-Wanner, S.-Z. 2023. Faktenblatt: Epidemiologie der myeloproliferativen Neoplasien und des myelodysplastischen Syndroms in Deutschland 2017 bis 2019. *Die Onkologie*, 29, 281–6.
8. Kraywinkel, K. 2019. Epidemiologie der myeloproliferativen Neoplasien und myelodysplastischen Syndrome in Deutschland. *Der Onkologe*, 25, 948–56.
9. Barosi, G., Mesa, R. A., Thiele, J., Cervantes, F., Campbell, P. J., Verstovsek, S., Dupriez, B., Levine, R. L., Passamonti, F., Gotlib, J., Reilly, J. T., Vannucchi, A. M., Hanson, C. A., Solberg, L. A., Orazi, A. & Tefferi, A. 2008. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*, 22, 437–8.

10. Grießhammer, M., Al-Ali, H. K., Baerlocher, G. M., Döhner, K., Heidel, F. H., Koschmieder, S., Kröger, N., Petrides, P. E. & Wolf, D. 2025. Leitlinie Myelofibrose, ICD10: D47.1, D47.4, Stand: September 2025. *Onklopedia*.
11. Tefferi, A. 2021. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*, 96, 145–62.
12. Mead, A. J., Butt, N. M., Nagi, W., Whiteway, A., Kirkpatrick, S., Rinaldi, C., Roughley, C., Ackroyd, S., Ewing, J., Neelakantan, P., Garg, M., Tucker, D., Murphy, J., Patel, H., Bains, R., Chiu, G., Hickey, J., Harrison, C. & Somervaille, T. C. P. 2022. A retrospective real-world study of the current treatment pathways for myelofibrosis in the United Kingdom: the REALISM UK study. *Therapeutic Advances in Hematology*, 13, 20406207221084487.
13. Kaifie, A., Kirschner, M., Wolf, D., Maintz, C., Hänel, M., Gattermann, N., Gökkurt, E., Platzbecker, U., Hollburg, W., Göthert, J. R., Parmentier, S., Lang, F., Hansen, R., Isfort, S., Schmitt, K., Jost, E., Serve, H., Ehninger, G., Berdel, W. E., Brümmendorf, T. H. & Koschmieder, S. 2016. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *Journal of hematology & oncology*, 9, 18.
14. Verstovsek, S., Gerdts, A. T., Vannucchi, A. M., Al-Ali, H. K., Lavie, D., Kuykendall, A. T., Grosicki, S., Iurlo, A., Goh, Y. T., Lazarou, M. C., Egyed, M., Fox, M. L., McLornan, D., Perkins, A., Yoon, S. S., Gupta, V., Kiladjian, J. J., Granacher, N., Lee, S. E., Ocroteala, L., Passamonti, F., Harrison, C. N., Klencke, B. J., Ro, S., Donahue, R., Kawashima, J. & Mesa, R. 2023. Momeletinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)*, 401, 269–80.
15. Harrison, C. N., Vannucchi, A. M., Platzbecker, U., Cervantes, F., Gupta, V., Lavie, D., Passamonti, F., Winton, E. F., Dong, H., Kawashima, J., Maltzman, J. D., Kiladjian, J. J. & Verstovsek, S. 2018. Momeletinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Haematology*, 5, e73–e81.
16. Mesa, R. A., Kiladjian, J. J., Catalano, J. V., Devos, T., Egyed, M., Hellmann, A., McLornan, D., Shimoda, K., Winton, E. F., Deng, W., Dubowy, R. L., Maltzman, J. D., Cervantes, F. & Gotlib, J. 2017. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momeletinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35, 3844–50.
17. Mesa, R., Oh, S. T., Gerdts, A. T., Gupta, V., Catalano, J., Cervantes, F., Devos, T., Hus, M., Kiladjian, J.-J. & Lech-Maranda, E. 2022. Transfusion Independence is Associated with Improved Overall Survival in Myelofibrosis Patients Receiving Momeletinib. *Journal of Haematology*, 197, 78–9.

18. Mesa, R. A., Hudgens, S., Floden, L., Harrison, C. N., Palmer, J., Gupta, V., McLornan, D. P., McMullin, M. F., Kiladjian, J. J., Foltz, L., Platzbecker, U., Fox, M. L., Mead, A. J., Ross, D. M., Oh, S. T., Perkins, A., Leahy, M. F., Deheshi, S., Donahue, R., Klencke, B. J. & Verstovsek, S. 2023. Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies. *Cancer medicine*, 12, 10612–24.
19. Feliciano, J., Yang, Y., Lu, M., Hooper, E. & Mesa, R. A. 2016. Burden of cytopenias among myelofibrosis patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34, e18260–e.
20. Baumeister, J., Chatain, N., Sofias, A. M., Lammers, T. & Koschmieder, S. 2021. Progression of Myeloproliferative Neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives. *Cells*, 10.
21. Cervantes, F. 2014. How I treat myelofibrosis. *Blood*, 124, 2635–42.
22. Mughal, T. I., Vaddi, K., Sarlis, N. J. & Verstovsek, S. 2014. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *International Journal of General Medicine*, 7, 89–101.
23. Hasselbalch, H. C. 2012. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood*, 119, 3219–25.
24. Baxter, E. J., Scott, L. M., Campbell, P. J., East, C., Fourouclas, N., Swanton, S., Vassiliou, G. S., Bench, A. J., Boyd, E. M., Curtin, N., Scott, M. A., Erber, W. N. & Green, A. R. 2005. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet (London, England)*, 365, 1054–61.
25. James, C., Ugo, V., Le Couédic, J. P., Staerk, J., Delhommeau, F., Lacout, C., Garçon, L., Raslova, H., Berger, R., Bennaceur-Griscelli, A., Villeval, J. L., Constantinescu, S. N., Casadevall, N. & Vainchenker, W. 2005. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*, 434, 1144–8.
26. Kralovics, R., Passamonti, F., Buser, A. S., Teo, S. S., Tiedt, R., Passweg, J. R., Tichelli, A., Cazzola, M. & Skoda, R. C. 2005. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *The New England journal of medicine*, 352, 1779–90.
27. Bogani, C., Bartalucci, N., Martinelli, S., Tozzi, L., Guglielmelli, P., Bosi, A. & Vannucchi, A. M. 2013. mTOR inhibitors alone and in combination with JAK2 inhibitors effectively inhibit cells of myeloproliferative neoplasms. *PloS one*, 8, e54826.
28. Vainchenker, W., Dusa, A. & Constantinescu, S. N. 2008. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Seminars in cell & developmental biology*, 19, 385–93.

29. Song, M.-K., Park, B.-B. & Uhm, J.-E. 2018. Understanding Splenomegaly in Myelofibrosis: Association with Molecular Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 898.
30. Mitra, D., Kaye, J. A., Piecoro, L. T., Brown, J., Reith, K., Mughal, T. I. & Sarlis, N. J. 2013. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer medicine*, 2, 889–98.
31. Tremblay, D., Schwartz, M., Bakst, R., Patel, R., Schiano, T., Kreymanskaya, M., Hoffman, R. & Mascarenhas, J. 2020. Modern management of splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Annals of hematology*, 99, 1441–51.
32. Mesa, R. A., Nagorney, D. S., Schwager, S., Allred, J. & Tefferi, A. 2006. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: Outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*, 107, 361–70.
33. Aruch, D., Schwartz, M., Mascarenhas, J., Kreymanskaya, M., Newsom, C. & Hoffman, R. 2016. Continued Role of Splenectomy in the Management of Patients With Myelofibrosis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 16, e133–e7.
34. Mesa, R. A. 2009. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*, 113, 5394–400.
35. Verstovsek, S., Chen, C. C., Egyed, M., Ellis, M., Fox, L., Goh, Y. T., Gupta, V., Harrison, C., Kiladjian, J. J., Lazarou, M. C., Mead, A., McLornan, D., McMullin, M. F., Oh, S. T., Perkins, A., Platzbecker, U., Scheid, C., Vannucchi, A., Yoon, S. S., Kowalski, M. M. & Mesa, R. A. 2021. MOMENTUM: momelotinib vs danazol in patients with myelofibrosis previously treated with JAKi who are symptomatic and anemic. *Future oncology (London, England)*, 17, 1449–58.
36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021. Single Technology Appraisal Fedratinib for disease-related splenomegaly and symptoms in myelofibrosis [ID1501] - Committee Papers.
37. Mesa, R. A., Niblack, J., Wadleigh, M., Verstovsek, S., Camoriano, J., Barnes, S., Tan, A. D., Atherton, P. J., Sloan, J. A. & Tefferi, A. 2007. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs). *Cancer*, 109, 68–76.
38. Mesa, R., Miller, C. B., Thyne, M., Mangan, J., Goldberger, S., Fazal, S., Ma, X., Wilson, W., Paranagama, D. C., Dubinski, D. G., Boyle, J. & Mascarenhas, J. O. 2016. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC cancer*, 16, 167.
39. Harrison, C. N., Koschmieder, S., Foltz, L., Guglielmelli, P., Flindt, T., Koehler, M., Mathias, J., Komatsu, N., Boothroyd, R. N., Spierer, A., Perez Ronco, J., Taylor-Stokes, G., Waller, J. & Mesa, R. A. 2017. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Annals of hematology*, 96, 1653–65.

40. Bose, P. & Verstovsek, S. 2018. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Current hematologic malignancy reports*, 13, 164–72.
41. Scherber, R. M. & Mesa, R. A. 2020. Management of challenging myelofibrosis after JAK inhibitor failure and/or progression. *Blood reviews*, 42, 100716.
42. Vachhani, P., Verstovsek, S. & Bose, P. 2023. Cytopenic myelofibrosis: prevalence, relevance, and treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24, 901–12.
43. 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.
44. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2025. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 032-054OL Stand: April 2025.
45. World Health Organization (WHO) 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
46. 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.
47. Gilreath, J. A., Stenehjem, D. D. & Rodgers, G. M. 2014. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *American journal of hematology*, 89, 203–12.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Voxelotor. Datum der Veröffentlichung: 15. August 2022.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit. Stand: 15. Juni 2023.
50. Global Blood Therapeutics Germany GmbH 2022. Modul 4 A - Voxelotor (Oxbryta®).
51. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2022. Modul 4 A - Sutimlimab (Enjaymo®).
52. Passamonti, F., Harrison, C. N., Mesa, R. A., Kiladjian, J.-J., Vannucchi, A. M. & Verstovsek, S. 2022. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 180, 103862.
53. Barraco, D., Elala, Y. C., Lasho, T. L., Begna, K. H., Gangat, N., Finke, C., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., Pardanani, A. & Tefferi, A. 2016. Molecular correlates of anemia

- in primary myelofibrosis: a significant and independent association with U2AF1 mutations. *Blood Cancer Journal*, 6, e415–e.
54. Nicolosi, M., Mudireddy, M., Lasho, T. L., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., Gangat, N., Pardanani, A. & Tefferi, A. 2018. Sex and degree of severity influence the prognostic impact of anemia in primary myelofibrosis: analysis based on 1109 consecutive patients. *Leukemia*, 32, 1254–8.
55. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report Omjara International non-proprietary name: momelotinib - Procedure No. EMEA/H/C/005768/0000 - 09 November 2023 - EMA/548646/2023 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
56. Naymagon, L. & Mascarenhas, J. 2017. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. *HemaSphere*, 1, e1.
57. Oh, S. T., Talpaz, M., Gerds, A. T., Gupta, V., Verstovsek, S., Mesa, R., Miller, C. B., Rivera, C. E., Fleischman, A. G., Goel, S., Heaney, M. L., O'Connell, C., Arcasoy, M. O., Zhang, Y., Kawashima, J., Ganz, T., Kowalski, M. & Brachmann, C. B. 2020. ACVR1/JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib reverses transfusion dependency and suppresses hepcidin in myelofibrosis phase 2 trial. *Blood advances*, 4, 4282–91.
58. Asshoff, M., Petzer, V., Warr, M. R., Haschka, D., Tymoszuk, P., Demetz, E., Seifert, M., Posch, W., Nairz, M., Maciejewski, P., Fowles, P., Burns, C. J., Smith, G., Wagner, K. U., Weiss, G., Whitney, J. A. & Theurl, I. 2017. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. *Blood*, 129, 1823–30.
59. Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., Vaughn, M. B., Donovan, A., Ward, D. M., Ganz, T. & Kaplan, J. 2004. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science (New York, N.Y.)*, 306, 2090–3.
60. Steinbicker, A. U., Sachidanandan, C., Vonner, A. J., Yusuf, R. Z., Deng, D. Y., Lai, C. S., Rauwerdink, K. M., Winn, J. C., Saez, B., Cook, C. M., Szekely, B. A., Roy, C. N., Seehra, J. S., Cuny, G. D., Scadden, D. T., Peterson, R. T., Bloch, K. D. & Yu, P. B. 2011. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. *Blood*, 117, 4915–23.
61. Theurl, I., Schroll, A., Nairz, M., Seifert, M., Theurl, M., Sonnweber, T., Kulaksiz, H. & Weiss, G. 2011. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in vivo. *Haematologica*, 96, 1761–9.
62. Ganz, T. 2013. Systemic iron homeostasis. *Physiological reviews*, 93, 1721–41.
63. Birgegard, G., Samuelsson, J., Ahlstrand, E., Ejerblad, E., Enevold, C., Ghanima, W., Hasselbalch, H., Nielsen, C. H., Knutsen, H., Pedersen, O. B., Sørensen, A. & Andreasson, B. 2019. Inflammatory functional iron deficiency common in myelofibrosis, contributes to anaemia and impairs quality of life. From the Nordic MPN study Group. *European journal of haematology*, 102, 235–40.

64. Marina, N., Tang, F., Figueiredo, M., Mastitskaya, S., Kasimov, V., Mohamed-Ali, V., Roloff, E., Teschemacher, A. G., Gourine, A. V. & Kasparov, S. 2013. Purinergic signalling in the rostral ventro-lateral medulla controls sympathetic drive and contributes to the progression of heart failure following myocardial infarction in rats. *Basic research in cardiology*, 108, 317.
65. Gupta, V., Harrison, C., Hexner, E. O., Al-Ali, H. K., Foltz, L., Montgomery, M., Sun, W., Gopalakrishna, P., Kantarjian, H. & Verstovsek, S. 2016. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica*, 101, e482–e4.
66. Masarova, L., Alhuraiji, A., Bose, P., Daver, N., Pemmaraju, N., Cortes, J., Pierce, S., Kantarjian, H. & Verstovsek, S. 2018. Significance of thrombocytopenia in patients with primary and postessential thrombocythemia/polycythemia vera myelofibrosis. *European journal of haematology*, 100, 257–63.
67. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Guidelines Version 2.2025 Myeloproliferative Neoplasms.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Momelotinib (D-1040), 24. Juni 2024.
69. Fleming, R. E. & Ponka, P. 2012. Iron overload in human disease. *The New England journal of medicine*, 366, 348–59.
70. Brittenham, G. M. 2011. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *The New England journal of medicine*, 364, 146–56.
71. Gerds, A. T., Harrison, C., Thompson, S., Snopek, F. & Pemmaraju, N. 2022. The Burden of Illness and the Incremental Burden of Transfusion Dependence in Myelofibrosis in the United States. *Blood*, 140, 3974–5.
72. Ritchie, E., Al-Janadi, A., Kessler, C., Scherber, R., Kalafut, T., Ren, H. & Mesa, R. 2022. Patient-reported outcomes of patients with myelofibrosis or essential thrombocythemia enrolled in the MOST study. *Leukemia & lymphoma*, 63, 3138–53.
73. Gerds, A. T., Sen Nikitas, F., Zhang, S., Purser, M., Conlon, S., Pandey, A., Iheanacho, I., Dobi, B. & Kapetanakis, V. 2024. The Relationship between Anemia, Transfusion Dependence, Quality of Life and Survival in Myelofibrosis. *Blood*, 144, 6677–.
74. Tefferi, A., Hudgens, S., Mesa, R., Peter Gale, R., Verstovsek, S., Passamonti, F., Cervantes, F., Rivera, C., Tencer, T. & Khan, Z. M. 2014. Use of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Anemia in Persons with Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis and Anemia. *Clinical Therapeutics*, 36, 560–6.
75. 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).
76. Passamonti, F., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Morra, E., Rumi, E., Cazzola, M. & Tefferi, A. 2010. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*, 116, 2857–8.
  77. Passamonti, F., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Morra, E., Rumi, E., Pereira, A., Guglielmelli, P., Pungolino, E., Caramella, M., Maffioli, M., Pascutto, C., Lazzarino, M., Cazzola, M. & Tefferi, A. 2010. 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*, 115, 1703–8.
  78. Gangat, N., Caramazza, D., Vaidya, R., George, G., Begna, K., Schwager, S., Van Dyke, D., Hanson, C., Wu, W., Pardanani, A., Cervantes, F., Passamonti, F. & Tefferi, A. 2011. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29, 392–7.
  79. Guglielmelli, P., Lasho, T. L., Rotunno, G., Mudireddy, M., Mannarelli, C., Nicolosi, M., Pacilli, A., Pardanani, A., Rumi, E., Rosti, V., Hanson, C. A., Mannelli, F., Ketterling, R. P., Gangat, N., Rambaldi, A., Passamonti, F., Barosi, G., Barbui, T., Cazzola, M., Vannucchi, A. M. & Tefferi, A. 2018. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36, 310–8.
  80. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T. L., Gangat N., Ketterling R. P., Pardanani A. & Vannucchi A. M. 2018a. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36, 1769–70.
  81. Passamonti, F., Giorgino, T., Mora, B., Guglielmelli, P., Rumi, E., Maffioli, M., Rambaldi, A., Caramella, M., Komrokji, R., Gotlib, J., Kiladjian, J. J., Cervantes, F., Devos, T., Palandri, F., De Stefano, V., Ruggeri, M., Silver, R. T., Benevolo, G., Albano, F., Caramazza, D., Merli, M., Pietra, D., Casalone, R., Rotunno, G., Barbui, T., Cazzola, M. & Vannucchi, A. M. 2017. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*, 31, 2726–31.
  82. DeAngelo, D. 2017. Diagnosis/Risk Classification for Primary Myelofibrosis. Stand: 24.07.2017. <https://www.targetedonc.com/view/diagnosis-risk-classification-for-primary-myelofibrosis>.
  83. Barbui, T., Tefferi, A., Vannucchi, A. M., Passamonti, F., Silver, R. T., Hoffman, R., Verstovsek, S., Mesa, R., Kiladjian, J.-J., Hehlmann, R., Reiter, A., Cervantes, F., Harrison, C., Mc Mullin, M. F., Hasselbalch, H. C., Koschmieder, S., Marchetti, M., Bacigalupo, A., Finazzi, G., Kroeger, N., Griesshammer, M., Birgegard, G. & Barosi,

- G. 2018. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*, 32, 1057–69.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-261 Momelotinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome und Anämie.
85. Griesshammer, M., Baerlocher, G. M., Döhner, K., Gisslinger, H., Koschmieder, S., Petrides, P. E. & Lengfelder, E. 2023. Leitlinie Primäre Myelofibrose (PMF). ICD-10 D47.1. Stand: Dezember 2023. *Onklopedia*.
86. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloproliferative Neoplasms. Version 1.2023 — May 19, 2023.
87. Vainchenker, W. & Kralovics, R. 2017. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 129, 667–79.
88. Bose, P. & Verstovsek, S. 2020. JAK Inhibition for the Treatment of Myelofibrosis: Limitations and Future Perspectives. *HemaSphere*, 4, e424.
89. Novartis Europharm Limited 2025. Fachinformation Jakavi® Tabletten - Stand der Information: Juni 2025.
90. Harrison, C., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Waltzman, R., Stalbovskaya, V., McQuitty, M., Hunter, D. S., Levy, R., Knoops, L., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Barbui, T. & Barosi, G. 2012. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *The New England journal of medicine*, 366, 787–98.
91. Harrison, C. N., Vannucchi, A. M., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Knoops, 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.
92. 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.
93. 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.

94. Breccia, M., Palandri, F., Martelli, M., Mendicino, F., Malato, A., Palumbo, G. A., Sibilla, S., Di Renzo, N., Abruzzese, E. & Siragusa, S. 2025. Dosing and clinical outcomes of ruxolitinib in patients with myelofibrosis in a real-world setting: Interim results of the Italian observational study (ROMEI). *Cancer*, 131, e35801.
95. 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.
96. Bristol Myers Squibb (BMS) 2025. Fachinformation Inrebic® 100 mg Hartkapseln - Stand der Information: Juni 2025.
97. Talpaz, M. & Kiladjian, J.-J. 2021. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia*, 35, 1–17.
98. Passamonti, F., Heidel, F. H., Parikh, R. C., Ajmera, M., Tang, D., Nadal, J. A., Davis, K. L. & Abraham, P. 2022. Real-world clinical outcomes of patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib: a medical record review. *Future oncology (London, England)*, 18, 2217–31.
99. Palandri, F., Tiribelli, M., Breccia, M., Bartoletti, D., Elli, E. M., Benevolo, G., Martino, B., Cavazzini, F., Tieghi, A., Iurlo, A., Abruzzese, E., Pugliese, N., Binotto, G., Caocci, G., Auteri, G., Cattaneo, D., Trawinska, M. M., Stella, R., Scaffidi, L., Polverelli, N., Micucci, G., Masselli, E., Crugnola, M., Bosi, C., Heidel, F. H., Latagliata, R., Pane, F., Cuneo, A., Krampera, M., Semenzato, G., Lemoli, R. M., Cavo, M., Vianelli, N., Bonifacio, M. & Palumbo, G. A. 2021. Ruxolitinib rechallenge in resistant or intolerant patients with myelofibrosis: Frequency, therapeutic effects, and impact on outcome. *Cancer*, 127, 2657–65.
100. Gerdts, A., Su, D., Martynova, A., Pannell, B., Mukherjee, S., O'Neill, C., Sekeres, M. & O'Connell, C. 2018. Ruxolitinib Rechallenge Can Improve Constitutional Symptoms and Splenomegaly in Patients With Myelofibrosis: A Case Series. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 18, e463–e8.
101. Slowley, A., Weinmann, S., d'Estrube, T., Phiri, K., Karl, F. M., Gleißner, E., Mueller, S., Junker, S. & Göthert, J. R. 2024. Myelofibrosis and anemia: A German claims data analysis to describe epidemiology and current treatment. *European journal of haematology*, 113, 704–15.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Fedratinib D-650.
103. Al-Ali, H. K., Griesshammer, M., Foltz, L., Palumbo, G. A., Martino, B., Palandri, F., Liberati, A. M., le Coutre, P., García-Hernández, C., Zaritskey, A., Tavares, R., Gupta, V., Raanani, P., Giraldo, P., Hänel, M., Damiani, D., Sacha, T., Bouard, C., Paley, C., Tiwari, R., Mannelli, F. & Vannucchi, A. M. 2020. 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. *British Journal of Haematology*, 189, 888–903.
104. Talpaz, M., Erickson-Viitanen, S., Hou, K., Hamburg, S. & Baer, M. R. 2018. Evaluation of an alternative ruxolitinib dosing regimen in patients with myelofibrosis: an open-label phase 2 study. *Journal of hematology & oncology*, 11, 101.
  105. Asher, S., McLornan, D. P. & Harrison, C. N. 2020. Current and future therapies for myelofibrosis. *Blood reviews*, 42, 100715.
  106. Kuykendall, A. T., Palandri, F., Zhang, S., Liu, T., Fillbrunn, M., Zhang, A., Sajeev, G., Signorovitch, J., Patnaik, D. & Gerdts, A. T. Retrospective Real-World Analysis of Survival Outcomes in Patients With Myelofibrosis and New or Worsening Anemia Treated With Ruxolitinib in the United States. Poster Abstract. 66th ASH Annual Meeting & Exposition, 2024 San Diego, USA.
  107. Harrison, C. N., Schaap, N., Vannucchi, A. M., Kiladjian, J. J., Jourdan, E., Silver, R. T., Schouten, H. C., Passamonti, F., Zweegman, S., Talpaz, M., Verstovsek, S., Rose, S., Shen, J., Berry, T., Brownstein, C. & Mesa, R. A. 2020. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *American journal of hematology*, 95, 594–603.
  108. Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Kiladjian, J.-J., Al-Ali, H. K., Sirulnik, A., Stalbovskaya, V., McQuitty, M., Hunter, D. S., Levy, R. S., Passamonti, F., Barbui, T., Barosi, G., Harrison, C. N., Knoops, L., Gisslinger, H. & investigators, o. b. o. t. C.-I. 2013. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*, 122, 4047–53.
  109. Verstovsek, S., Kantarjian, H. M., Estrov, Z., Cortes, J. E., Thomas, D. A., Kadia, T., Pierce, S., Jabbour, E., Borthakur, G., Rumi, E., Pungolino, E., Morra, E., Caramazza, D., Cazzola, M. & Passamonti, F. 2012. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*, 120, 1202–9.
  110. Harrison, C. N., Schaap, N. & Mesa, R. A. 2020. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Annals of hematology*, 99, 1177–91.
  111. Pardanani, A., Harrison, C., Cortes, J. E., Cervantes, F., Mesa, R. A., Milligan, D., Masszi, T., Mishchenko, E., Jourdan, E., Vannucchi, A. M., Drummond, M. W., Jurgutis, M., Kuliczkowski, K., Gheorghita, E., Passamonti, F., Neumann, F., Patki, A., Gao, G. & Tefferi, A. 2015. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 1, 643–51.
  112. Harrison, C. N., Schaap, N., Vannucchi, A. M., Kiladjian, J. J., Tiu, R. V., Zachee, P., Jourdan, E., Winton, E., Silver, R. T., Schouten, H. C., Passamonti, F., Zweegman, S.,

- Talpaz, M., Lager, J., Shun, Z. & Mesa, R. A. 2017. 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. *The Lancet. Haematology*, 4, e317–e24.
113. Carson, J. L., Stanworth, S. J., Guyatt, G., Valentine, S., Dennis, J., Bakhtary, S., Cohn, C. S., Dubon, A., Grossman, B. J., Gupta, G. K., Hess, A. S., Jacobson, J. L., Kaplan, L. J., Lin, Y., Metcalf, R. A., Murphy, C. H., Pavenski, K., Prochaska, M. T., Raval, J. S., Salazar, E., Saifee, N. H., Tobian, A. A. R., So-Osman, C., Waters, J., Wood, E. M., Zantek, N. D. & Pagano, M. B. 2023. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA*, 330, 1892–902.
114. PUREN Pharma GmbH & Co. KG 2023. Fachinformation: DeferasiPUREN 90 mg Filmtabletten, DeferasiPUREN 180 mg Filmtabletten, DeferasiPUREN 360 mg Filmtabletten - Stand der Information: Januar 2023.
115. Noridem Enterprises Ltd 2017. Fachinformation Deferoxaminmesilat - Stand der Information: April 2017.
116. Novartis Pharma 2025. Fachinformation EXJADE® Filmtabletten - Stand der Information: Mai 2025.
117. Al-Ali, H. K., Kuykendall, A. T., Ellis, C. E., Sampath, J. & Mesa, R. 2024. Anemia in Myelofibrosis: A Focus on Proactive Management and the Role of Momelotinib. *Cancers*, 16.
118. Segura, A., Delgado, R. G., Lamas, L. P., Magán, M. A. S., Fox, M. L., Carvajal, D. M. T., Prendes, S. O., Heras, N. D. L., Figueras, A. A., Gomez-Tarragona, G. C., Paniagua, S. G., Martin, S., Rienda, C. G., Stuckey, R., Casares, M. T. G., Tenza, P. V., Eraso, L. L., López, M. C. A., Mantilla, H. A. T., Alegre, P. L., Rodríguez, M. T. T.-M., Khoroz, I. L., Encinas, M. M. P., Marín, F. F., Casterá, E. M., Xicoy, B., López, R. L. P., Dávila-Valls, J., López, E. D. C., Tejedor, A., Aguilar, C., Gil, A., Pampliega, M. V., Gómez, L. A. L., Jarreño, M. A. M., Sala, M. P., Fernández, M. J., Jiménez, W. T., Menchón, A. G., Rodríguez, T. C., Portero, T. A., Martínez-Fornes, M. J. O., Blanco, A. A., Leal, F. P., Goñi, J. A. V., Boluda, J. C. H. & García-Gutiérrez, V. 2024. Real-world outcomes of momelotinib as an alternative therapy to other JAK inhibitors in myelofibrosis patients with anemia. (Conference Poster). *EHA2024*. Madrid.
119. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII. Ruxolitinib.
120. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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)
121. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

- Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose).
122. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Momelotinib (Omijara) - Modul 3 A.
123. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Momelotinib (Myelofibrose).
124. Celgene GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fedratinib (Inrebic®). Modul 3 A.
125. Manz, K. C., Mocek, A., Morouj, B., Merker, K., Feuerbach, M., Höer, A., Weber, V., Norris, R., Grosser, S., Andersohn, F. & Al-Ali, H. K. 2025. Prevalence, incidence, and thromboembolic events in polycythemia vera: a study based on longitudinal German health claims data. *Annals of hematology*, 104, 347–60.
126. Rohrbacher, M., Berger, U., Hochhaus, A., Metzgeroth, G., Adam, K., Lahaye, T., Saussele, S., Müller, M. C., Hasford, J., Heimpel, H. & Hehlmann, R. 2009. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia*, 23, 602–4.
127. Cytel 2023. Epidemiology and Current Treatment of Myelofibrosis in Germany. An Analysis of Claims Data from a German Sickness Fund. Study Report.
128. Göthert, J., Junker, S., Slowley, A., d'Estrubée, T., Phiri, K., Krammer, M., Weinmann, S., Karl, F., Landi, S., Müller, S. & Gorsh, B. Incidence and prevalence of myelofibrosis in Germany: a retrospective claims data analysis. DGHO Annual Conference, 2023 Hamburg, Germany.
129. Junker, S., Slowley, A., Göthert, J., D'estrube, T., Phiri, K., Krammer, M., Weinmann, L. S., Karl, F., Landi, S. & Müller, S. 2023. PB2203: INCIDENCE AND PREVALENCE OF MYELOFIBROSIS IN GERMANY: A RETROSPECTIVE CLAIMS DATA ANALYSIS. *HemaSphere*, 7, e32222e6.
130. Roessler, T., Zschocke, J., Roehrig, A., Friedrichs, M., Friedel, H. & Katsarava, Z. 2020. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 21, 85.
131. Kreuter, M., Picker, N., Schwarzkopf, L., Baumann, S., Cerani, A., Postema, R., Maywald, U., Dittmar, A., Langley, J. & Patel, H. 2022. Epidemiology, healthcare utilization, and related costs among patients with IPF: results from a German claims database analysis. *Respir Res*, 23, 62.
132. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

133. Cytel 2023. Epidemiology and Treatment Patterns of Myelofibrosis in Germany. A Retrospective Study Based on German Claims Data. Phase Ib – Results.
134. Komrokji, R. S., Seymour, J. F., Roberts, A. W., Wadleigh, M., To, L. B., Scherber, R., Turba, E., Dorr, A., Zhu, J., Wang, L., Granston, T., Campbell, M. S. & Mesa, R. A. 2015. Results of a phase 2 study of pacritinib (SB1518), a JAK2/JAK2(V617F) inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Blood*, 125, 2649–55.
135. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2).
136. Eli Lilly Nederland B.V. 2023. Fachinformation Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten - Stand der Information: Oktober 2023.
137. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) 2025. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13. (Stand: 26. März 2025).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Momelotinib	Behandlung von krankheitsbedingt er Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	1 x täglich, 200 mg	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Ruxolitinib	Behandlung von krankheitsbedingt er Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	2 x täglich, 20 mg	365	1	365
Fedratinib		1 x täglich, 400 mg	365	1	365
Epoetin alfa		1 x wöchentlich, 450 I.E./kg – 1 x wöchentlich, 80,000 I.E.	52,1	1	52,1
Darbepoetin alfa		1 x monatlich, 1,125 µg/kg – 1 x wöchentlich, 500 µg	12 – 52,1	1	12 – 52,1
Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten		Patientenindividuell			
Deferoxamin		1 x täglich, 20 mg/kg – 60 mg/kg	Patientenindividuell		
Deferasirox		1 x täglich, 7 mg/kg – 28 mg/kg	Patientenindividuell		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle betrachteten Arzneimittel werden kontinuierlich verabreicht. Da in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### **Momelotinib**

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Momelotinib entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Momelotinib sieht eine kontinuierliche tägliche Einnahme von 200 mg vor. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt. Somit ergeben sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 365 Behandlungen (365 Tage x 1=365 Behandlungen) pro Jahr [1].

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Wie in Abschnitt 3.1.2 bereits beschrieben, hat der G-BA in der Beratung 2025-B-223 mit Gespräch am 10. Oktober 2025 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Momelotinib bestimmt.

- Für Patienten, die nicht mit einem Januskinase-Inhibitor (JAKi) vorbehandelt sind: Ruxolitinib oder Fedratinib
- Für Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden: Fedratinib.

Ergänzend führt der G-BA aus, dass eine patientenindividuelle Therapie zur Behandlung der moderaten/schweren Anämie als fester Bestandteil der zVT anzusehen ist.

#### **Ruxolitinib**

Ruxolitinib wird gemäß der Fachinformation zweimal täglich eingenommen, wobei die Dosis von der Thrombozytenzahl abhängt [2]. Für die Berechnung wurde die durchschnittliche Tagesdosis von 40 mg gemäß der Berechnungssystematik des G-BA-Beschlusses vom 06.11.2014 herangezogen [3].

Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer grundsätzlich nicht beschränkt und sollte fortgesetzt werden, solange die Nutzen-Risiko-Bewertung positiv ausfällt. Somit ergeben sich auf Grundlage der grundsätzlichen Anwendungsempfehlung 365 Behandlungen (365 Tage x 1=365 Behandlungen) pro Jahr [2]

### **Fedratinib**

Die Angaben zur Dosierung von Fedratinib wurden der Fachinformation Fedratinib entnommen. Fedratinib wird in einer Dosis von 400 mg einmal täglich empfohlen. Die Therapiedauer ist nicht beschränkt und kann so lange fortgesetzt werden, solange Patienten einen klinischen Nutzen daraus ziehen. Daraus ergeben sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 365 Behandlungen (365 Tage x 1=365 Behandlungen) [4].

### **Epoetin alfa und Darbepoetin alfa**

Für die patientenindividuelle Therapie zur Behandlung der moderaten/schweren Anämie werden in der NCCN-Leitlinie Erythropoese-stimulierende Agenzien, wie Epoetin alfa und Darbepoetin alfa, als relevante Therapieoptionen aufgeführt [5]. Da für keinen der beiden Wirkstoffe eine Zulassung zur Behandlung der Anämie bei Patienten mit MF vorliegt, orientiert sich die Berechnung von Epoetin alfa an den tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss von Luspatercept (Reblozyl®) vom 17. Oktober 2024 [6] und für Darbepoetin alfa an der minimalen und maximalen Dosierung gemäß der Fachinformation.

Übereinstimmend mit der Fachinformation und den tragenden Gründen des G-BA zum Verfahren von Luspatercept (Reblozyl®) vom 17. Oktober 2024 [6] folgend wird Epoetin alfa einmal wöchentlich mit jeweils 450 I.E. pro kg Körpergewicht verabreicht oder maximal einmal pro Woche mit 80.000 I.E [7].

Darbepoetin alfa wird gemäß der Fachinformation [8] mit einer Mindestdosis von 1,125 µg/kg Körpergewicht einmal im Monat (bei einer Reduktion der monatlichen Dosis von 1,5 µg/kg Körpergewicht um 25%) und einer Maximaldosis von 500 µg/kg Körpergewicht einmal pro Woche verabreicht.

### **Patientenindividuelle Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten**

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, stehen neben den medikamentösen Behandlungsoptionen zur Behandlung der moderaten/schweren Anämie auch nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen, wie die Gabe von RBC-Transfusionen, zur Verfügung. Diese stellen eine der wichtigsten Behandlungsoptionen für die Anämie bei MF dar [9-11]. Eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten richtet sich grundsätzlich nach den individuellen Symptomen und Bedarf des Patienten, weshalb keine konkreten Angaben zum Verbrauch pro Patient und Jahr möglich sind. Aufgrund der MF-bedingten Anämie entwickeln nahezu alle Patienten im Laufe der Zeit eine Transfusionsabhängigkeit [12-15].

### **Chelattherapie mit Deferoxamin und Deferasirox**

Zur Vermeidung einer bedrohlichen Eisenüberladung kann die Gabe von RBC-Transfusionen in Kombination mit einer patientenindividuellen Chelattherapie erfolgen [5; 10]. Hierfür sind, unabhängig vom Anwendungsgebiet der MF, die Eisenchelatoren Deferoxamin und Deferasirox zugelassen [16; 17].

Den Fachinformationen für Deferoxamin und Deferasirox zufolge werden beide Chelattherapien einmal täglich verabreicht, wodurch sich eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Patient und Jahr ergibt. Wird für Patienten eine Behandlung mit RBC-Transfusionen einmal notwendig, so stellt diese meist eine Dauertherapie dar, wodurch auch die patientenindividuellen Chelattherapien zu einer Dauertherapie werden. Die durchschnittliche Tagesdosis für Deferoxamin liegt laut Fachinformation zwischen 20 und 60 mg/kg Körpergewicht. Deferasirox wird gemäß Fachinformation täglich in einer patientenindividuellen Dosis von 7 mg/kg bis 28 mg/kg Körpergewicht verabreicht [16; 17]. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird zur Berechnung der Dosis pro Patient das durchschnittliche Körpergewicht des Unisex-Standardpatienten von 77,7 kg Körpergewicht angesetzt [18]. Folglich ergibt sich eine tägliche Dosisspanne pro Patient von 1.554 mg – 4.662 mg für Deferoxamin und für Deferasirox von 543,9 mg – 2.175,6 mg täglich pro Patient. Da die Chelattherapie von der Gabe der RBC-Transfusionen abhängt, können keine konkreten Angaben zum Verbrauch pro Patient und Jahr gemacht werden.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Momelotinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	1 x täglich, 200 mg	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Ruxolitinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	2 x täglich, 20 mg	365
Fedratinib		1 x täglich, 400 mg	365
Epoetin alfa		1 x wöchentlich, 450 I.E./kg – 1 x wöchentlich, 80,000 I.E	52,1 – 104,3
Darbepoetin alfa		1 x monatlich, 1,125 µg/kg – 1 x wöchentlich, 500 µg	12 – 52,1
Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten		Patientenindividuell	Patientenindividuell
Deferoxamin		1 x täglich, 20 mg/kg – 60 mg/kg	Patientenindividuell
Deferasirox		1 x täglich, 7 mg/kg - 28 mg/kg	Patientenindividuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Momelotinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	365	1 x täglich, 200 mg	73.000 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Ruxolitinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt	365	2 x täglich, 20 mg	14.600 mg
Fedratinib		365	1 x täglich, 400 mg	146.000 mg
Epoetin alfa		52,1	1 x wöchentlich, 450 I.E./kg – 1 x wöchentlich, 80.000 I.E.	1.821.677 I.E. – 4.168.000 I.E.
Darbepoetin alfa		12 – 52,1	1 x monatlich, 1.125 µg/kg – 1 x wöchentlich, 500 µg	1.049 µg – 26.050 µg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	Patientenindividuell		
Deferoxamin		Patientenindividuell	1 x täglich, 20 mg/kg – 60 mg/kg	Patientenindividuell
Deferasirox		Patientenindividuell	1 x täglich, 7 mg/kg – 28 mg/kg	Patientenindividuell
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### Momelotinib

Für Momelotinib wird auf die in der Fachinformation zu Momelotinib angegebene Dosierungsempfehlung zurückgegriffen. Aufgrund der kontinuierlichen Einnahme von 200 mg (1 Tablette á 200 mg) einmal täglich beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 73.000 mg (200 mg x 365 Behandlungstage=73.000 mg) [1].

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Ruxolitinib

Gemäß der Fachinformation und dem G-BA Beschluss vom 06.11.2014 beträgt die durchschnittliche Tagesdosis von Ruxolitinib 2 x 20 mg täglich. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 14.600 mg (40 mg x 365 Behandlungstage=14.600 mg) [2; 3].

## Fedratinib

Für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patienten wird auf die Fachinformation von Fedratinib zurückgegriffen. Die empfohlene tägliche Einnahme beträgt 1 x 400 mg täglich. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146.000 mg (400 mg x 365 Behandlungstage=146.000 mg) [4].

## Epoetin alfa und Darbepoetin alfa

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen ist die Dosierung von Epoetin alfa sowie von Darbepoetin alfa gewichtsabhängig. [8; 19]. Für die Berechnung wurde das Durchschnittskörpergewicht gemäß Mikrozensus 2021 [18] von 77,7 kg zugrunde gelegt, wodurch sich eine Jahresverbrauchsspanne pro Patient für Epoetin alfa von 1.821.677 I.E. (450 I.E. x 77,7 kg x 52,1 Behandlungen pro Jahr=1.821.677 I.E.) bis 4.168.000 I.E. (80.000 I.E. x 52,1 Behandlungen pro Jahr=4.168.000 I.E.) pro Jahr ergibt. Wird das gleiche Durchschnittskörpergewicht von 77,7 kg für Darbepoetin alfa zu Grunde gelegt, ergibt sich eine Jahresverbrauchsspanne pro Patient von 1.049 µg (1,125 µg x 77,7kg x 12 Behandlungstage=1.049 µg) bis 26.050 µg (500 µg x 52,1 Behandlungstage=26.050 µg).

## Patientenindividuelle Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten

Da sich die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten nach den individuellen Symptomen und Bedarf des Patienten richtet, kann kein Jahresverbrauch für die Berechnung herangezogen werden.

## Chelattherapie mit Deferoxamin und Deferasirox

Da die Chelattherapie mit Deferoxamin oder Deferasirox von der patientenindividuellen Gabe der RBC-Transfusionen abhängt, kann auch hier kein fester Jahresverbrauch für die Berechnung herangezogen werden.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am*

*Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Momelotinib (200 mg; 30 Stück) Filmtabletten	4.649,62 € (PZN: 18770916)	4.385,60 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 262,25 € <sup>2</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Ruxolitinib (20 mg; 56 Stück) Tabletten	3.953,87 € (PZN: 09529541)	3.729,59 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 222,51 € <sup>2</sup> ]
Fedratinib (100 mg; 120 Stück) Hartkapseln	3.810,55 € (PZN: 16801848)	3.594,45 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 214,33 € <sup>2</sup> ]
Epoetin alfa (40.000 I.E./1 ml; 1 Stück) Fertigspritzen	Festbetrag: 310,76 € (PZN: 00878122)	285,30 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 23,69 € <sup>3</sup> ]
Darbepoetin alfa (30 µg; 4 Stück) Injektionslösung	Festbetrag: 258,59 € (PZN: 05379926)	237,26 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 19,56 € <sup>3</sup> ]
Darbepoetin alfa (100 µg; 4 Stück) Injektionslösung	Festbetrag: 884,87 € (PZN: 05380094)	814,00 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 69,10 € <sup>3</sup> ]
Deferoxamin (2 g; 10x50 ml) Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung	588,86 € (PZN: 12543295)	559,68 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 27,41 € <sup>2</sup> ]
Deferoxamin (0,5 g; 10x7,5 ml) Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung	155,71 € (PZN: 10274508)	147,09 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 6,85 € <sup>2</sup> ]
Deferasirox (180 mg; 90 Stück) Filmtabletten	Festbetrag: 65,35 € (PZN: 16861796)	59,30 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 4,28 € <sup>3</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Deferasirox (360 mg; 300 Stück) Filmtabletten	Festbetrag: 371,60 € (PZN: 16861827)	341,33 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 28,50 € <sup>3</sup> ]
Deferasirox (900 mg; 10x30 Stück) Filmtabletten	Festbetrag: 1.420,12 € (PZN: 17449968)	1.306,92 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 111,43 € <sup>3</sup> ]
1: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V 2: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V 3: Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge in Tabelle 3-19 aufgeführten Präparate wurde der Lauer-Taxe® zum Stand 15. Oktober 2025 entnommen [3]. Tabelle 3-19 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) bzw. Festbeträge abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V

Die Kosten für eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten fallen patientenindividuell an und sind mit Hilfe von Tabelle 3-19 nicht sinnvoll darstellbar

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Momelotinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Ruxolitinib behandelt wurden			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Ruxolitinib		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Fedratinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	<u>Vor Therapiebeginn:</u> Thiamin-spiegel  <u>Während der Behandlung:</u> Thiamin-spiegel	1  6	1  6
Epoetin alfa		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Darbepoetin alfa		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Transfusionstherapie mit Erythrozyten-konzentraten		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Deferoxamin		Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Deferasirox		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind nur diejenigen Kosten zu berücksichtigen, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen Kosten für ärztliche Behandlungen, Krankenhausaufenthalte zur Kontrolle des Behandlungserfolgs oder des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen, die im Rahmen der üblichen Anwendungen während der Behandlung anfallen) und ärztliche Honorarleistungen.

### ***Zu bewertendes Arzneimittel***

Zur Identifikation der zusätzlichen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation von Momelotinib auf notwendige Zusatzleistungen, die unmittelbar im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels erbracht werden müssen, durchsucht. Es wurden keine Leistungen identifiziert, die über das Maß der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen. Es fallen somit keine zusätzlichen GKV-Kosten an [1].

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Gemäß Fachinformation von Fedratinib soll der Thiaminspiegel zu Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen, z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate, (und wie klinisch angezeigt) erfolgen. Demgemäß wird vorliegend von 7 Bestimmungen pro Jahr ausgegangen [4].

Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen inklusive Deferoxamin ist gemäß Anlage 3 Teil 7 Ziffer 8 pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag abrechnungsfähig [20].

Für alle weiteren Therapien fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Kosten an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Quantitative chromatographische Bestimmung(en) einer oder mehrerer Substanz(en) – Vitamine GOP 32306	20,52 €
Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	54,00 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Berechnung der Kosten für die quantitative chromatographische Bestimmung(en) einer oder mehrerer Substanz(en) wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung vom 4. Quartal 2025 herangezogen [21].

Zur Berechnung des Zuschlags für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen wurde die aktuell gültige Anlage 3, Teil 7 „Preisbildung für sonstige parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe vom 01. Juni 2025 berücksichtigt [20].

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Momelotinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Ruxolitinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Fedratinib		Quantitative chromatographische Bestimmung(en) einer oder mehrerer Substanz(en) – Vitamine GOP 32306	7 x 20,52 €=143,64 €
Epoetin alfa		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Darbepoetin alfa	mit Ruxolitinib behandelt wurden	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Deferoxamin		Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	Patientenindividuell
Deferasirox		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelpunkte pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelpunkte pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Momelotinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen	53.358,13 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	53.358,13 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
	Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden					
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Ruxolitinib	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	48.617,87 €	Nicht zutreffend €	Nicht zutreffend	48.617,87 €	
Fedratinib		43.732,48 €	143,64 €	Nicht zutreffend	43.876,12 €	
Epoetin alfa <sup>1</sup>		14.864,13 € - 29.728,26 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	14.864,13 € - 29.728,26 €	
Darbepoetin alfa <sup>1</sup>		2.135,34 € - 53.011,75 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	2.135,34 € - 53.011,75 €	
Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten		Patientenindividuell	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patientenindividuell	
Deferoxamin		Patientenindividuell	Nicht zutreffend	54,00 €	Patientenindividuell	
Deferasirox		Patientenindividuell	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patientenindividuell	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
1: Berechnung auf Basis des laut Mikrozensus 2021 durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg.						

## Patientenindividuelle Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten

Eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten richtet sich grundsätzlich nach den individuellen Symptomen und dem Bedarf des Patienten, weshalb keine konkreten Angaben zum Verbrauch pro Patient und Jahr möglich sind.

## Chelattherapie mit Deferasirox und Deferoxamin

Da die Chelattherapie von der Gabe der RBC-Transfusionen abhängt, können keine konkreten Angaben zum Verbrauch pro Patient pro Jahr gemacht werden.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereichs, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambularem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Deutschland für die Behandlung der MF zugelassenen JAKi (Ruxolitinib und Fedratinib) stellen derzeit den aktuellen Therapiestandard dar und werden von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [5; 22]. Obwohl gezeigt wurde, dass die Behandlung mit den beiden JAKi zu einer Verbesserung der Splenomegalie und weiterer Symptome führt [23; 24], wirken diese Substanzen myelosuppressiv [2; 4; 23; 25]. Zudem ist der Einsatz von Ruxolitinib und Fedratinib auf Patienten mit einer Thrombozytenzahl über  $50 \times 10^9/l$  begrenzt [2; 4]. Die dadurch auftretenden hämatologischen Toxizitäten erfordern häufig Dosisanpassungen, führen infolgedessen zu einer verminderten Wirksamkeit und verstärken die Notwendigkeit eines Einsatzes supportiver Maßnahmen (insb. RBC-Transfusionen). Insbesondere die Anämie stellt als die am häufigsten auftretende Zytopenie bei MF eine der Hauptursachen für eine beeinträchtigte Lebensqualität der Patienten dar und wird – in Abhängigkeit vom Schweregrad – zudem mit einem geringeren Überleben assoziiert [26-28].

Insgesamt 38% aller Patienten mit MF weisen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose einen Hämoglobin (Hb)-Wert <10 g/dl auf und sind somit bereits anämisch; annähernd alle Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie, davon 60% der Patienten bereits innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung [15; 29-33]. Eine Anämie kann sowohl als Folge des Fortschreitens der Erkrankung als auch der zur Behandlung der MF eingesetzten Medikamente auftreten [15; 29-31].

Durch den spezifischen dualen Wirkmechanismus erreicht eine Therapie mit Momelotinib bei Patienten mit MF eine positive Beeinflussung der zentralen klinischen Herausforderungen: Anämie, Splenomegalie sowie zahlreiche konstitutionelle Symptome [33-35]. Daraus ergeben sich klinisch relevante Vorteile gegenüber den derzeit verfügbaren JAKi, die aufgrund ihrer myelosuppressiven Eigenschaften ggf. zur Verschlechterung Zytopenie-bedingter Symptome

führen können [34-37]. Momelotinib deckt somit den therapeutischen Bedarf von MF-Patienten mit einer bestehenden Anämie zu Behandlungsbeginn, die nicht mit JAKi therapiert wurden oder die mit dem JAKi Ruxolitinib behandelt wurden und somit von einer Therapieumstellung profitieren können.

### Versorgungsbereich

Bei der MF handelt es sich um eine seltene, klonale, maligne, hämatologische Erkrankung [15; 38], die vorrangig ambulant versorgt wird. Die MF ist von einer biologischen und klinischen Heterogenität geprägt, weshalb sie einen individuellen Krankheitsverlauf aufweist [22]. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und der Ausprägung von Folge- bzw. Begleiterkrankungen können intermittierend (teil-)stationäre Behandlungen erforderlich sein, deren Frequenz und Dauer individuell stark variieren und deshalb nicht abschließend beurteilt werden können.

### Therapieabbrüche

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels können sowohl der Schweregrad als auch der individuelle Verlauf der Erkrankung sowie nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen haben, die jeweils zu einem Therapieabbruch führen. Sowohl in der Studie SIMPLIFY-1 als auch in der Studie SIMPLIFY-2 gab es keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad oder der schwerwiegenden UE. Es ist daher insgesamt bei der Therapie mit Momelotinib von einer sicheren Anwendung auszugehen. In der Studie SIMPLIFY-1 brachen 17 (19,8%) in den Momelotinib-Arm randomisierte Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Im Momelotinib-Arm der Studie SIMPLIFY-2 brachen 14 Patienten (21,2%) der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung ab.

### Gegenanzeigen

Die Anwendung von Momelotinib ist gemäß Fachinformation kontraindiziert bei [1]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Schwangerschaft und Stillzeit.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein konkreter Versorgungsanteil kann nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es wird daher darauf verzichtet, mögliche Änderungen der Jahrestherapiekosten vorzunehmen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitäten-Taxe (LAUER-Taxe), der Fachinformation von Momelotinib, sowie der Verfahrensordnung des G-BA herangezogen.

Alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation finden sich in einer Excel-Tabelle [39].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2025. Fachinformation Omjara Filmtabletten - Stand der Information: März 2025.
2. Novartis Europharm Limited 2025. Fachinformation Jakavi® Tabletten - Stand der Information: Juni 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. 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. BAnz AT 15.12.2014 B4.
4. Bristol Myers Squibb (BMS) 2025. Fachinformation Inrebic® 100 mg Hartkapseln - Stand der Information: Juni 2025.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Guidelines Version 2.2025 Myeloproliferative Neoplasms.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, nicht vorbehandelt, sowie ohne Ringsideroblasten, vorbehandelt), Datum der Veröffentlichung: 17. Oktober 2024.
7. Janssen-Cilag GmbH 2024. Fachinformation ERYPO® FS Injektionslösung in Fertigspritze.
8. AMGEN 2021. Fachinformation Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Februar 2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Momelotinib (D-1040), 24. Juni 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-048 Momelotinib zur Behandlung der Splenomegalie.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-105.
12. Ihle, J. N. & Gilliland, D. G. 2007. Jak2: normal function and role in hematopoietic disorders. *Current opinion in genetics & development*, 17, 8–14.
13. O'Sullivan, J. M. & Harrison, C. N. 2018. Myelofibrosis: clinicopathologic features, prognosis, and management. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 16, 121–31.
14. Romano, M., Sollazzo, D., Trabanelli, S., Barone, M., Polverelli, N., Perricone, M., Forte, D., Luatti, S., Cavo, M., Vianelli, N., Jandus, C., Palandri, F. & Catani, L. 2017. Mutations in JAK2 and Calreticulin genes are associated with specific alterations of the immune system in myelofibrosis. *OncoImmunology*, 6, 00–.
15. 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.
16. Noridem Enterprises Ltd 2017. Fachinformation Deferoxaminmesilat - Stand der Information: April 2017.
17. PUREN Pharma GmbH & Co. KG 2023. Fachinformation: DeferasiPUREN 90 mg Filmtabletten, DeferasiPUREN 180 mg Filmtabletten, DeferasiPUREN 360 mg Filmtabletten - Stand der Information: Januar 2023.
18. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision) - Stand: 8. August 2025.
19. European Medicines Agency (EMA) 2024. Epoetin Alfa Hexal : EPAR - Product information.
20. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) 2025. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. Juni 2025.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2025.
22. Grießhammer, M., Al-Ali, H. K., Baerlocher, G. M., Döhner, K., Heidel, F. H., Koschmieder, S., Kröger, N., Petrides, P. E. & Wolf, D. 2025. Leitlinie Myelofibrose, ICD10: D47.1, D47.4, Stand: September 2025. *Onklopedia*.
23. Harrison, C., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Waltzman, R., Stalbovskaya, V., McQuitty, M., Hunter, D. S., Levy, R., Knoops, L., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Barbui, T. & Barosi, G. 2012. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *The New England journal of medicine*, 366, 787–98.

24. 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.
25. Harrison, C. N., Vannucchi, A. M., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Knoops, 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.
26. Tefferi, A., Hudgens, S., Mesa, R., Peter Gale, R., Verstovsek, S., Passamonti, F., Cervantes, F., Rivera, C., Tencer, T. & Khan, Z. M. 2014. Use of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Anemia in Persons with Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis and Anemia. *Clinical Therapeutics*, 36, 560–6.
27. Mesa, R. A., Niblack, J., Wadleigh, M., Verstovsek, S., Camoriano, J., Barnes, S., Tan, A. D., Atherton, P. J., Sloan, J. A. & Tefferi, A. 2007. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs). *Cancer*, 109, 68–76.
28. Nicolosi, M., Mudireddy, M., Lasho, T. L., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., Gangat, N., Pardanani, A. & Tefferi, A. 2018. Sex and degree of severity influence the prognostic impact of anemia in primary myelofibrosis: analysis based on 1109 consecutive patients. *Leukemia*, 32, 1254–8.
29. Bose, P. & Verstovsek, S. 2018. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Current hematologic malignancy reports*, 13, 164–72.
30. Mitra, D., Kaye, J. A., Piecoro, L. T., Brown, J., Reith, K., Mughal, T. I. & Sarlis, N. J. 2013. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer medicine*, 2, 889–98.
31. Scherber, R. M. & Mesa, R. A. 2020. Management of challenging myelofibrosis after JAK inhibitor failure and/or progression. *Blood reviews*, 42, 100716.
32. Vachhani, P., Verstovsek, S. & Bose, P. 2023. Cytopenic myelofibrosis: prevalence, relevance, and treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24, 901–12.
33. 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.
34. Harrison, C. N., Vannucchi, A. M., Platzbecker, U., Cervantes, F., Gupta, V., Lavie, D., Passamonti, F., Winton, E. F., Dong, H., Kawashima, J., Maltzman, J. D., Kiladjian, J. J. & Verstovsek, S. 2018. Momelotinib versus best available therapy in patients with

myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Haematology*, 5, e73–e81.

35. Mesa, R. A., Kiladjian, J. J., Catalano, J. V., Devos, T., Egyed, M., Hellmann, A., McLornan, D., Shimoda, K., Winton, E. F., Deng, W., Dubowy, R. L., Maltzman, J. D., Cervantes, F. & Gotlib, J. 2017. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35, 3844–50.
36. Harrison C., Mesa R., Talpaz M., Gupta V., Gerds A. T., Klencke B., Ellis C., Kawashima J., Donahue R., Strouse B. & Oh S. 2023. EHA2023 Hybrid Congress: Abstract P1044 - Reduction in red blood cell transfusion burden: a novel longitudinal time-dependent analysis in patients with transfusion-dependent myelofibrosis treated with momelotinib.
37. Palandri F., Masarova L., Verstovsek S., Mesa R., Harrison C., Sajeev G., Gorsh B., Simpson R., Cho S., Wang Z., Ellis C., Conlon S. & Signorovitch J. 2023. EHA2023 Hybrid Congress: Poster P1062 - Indirect treatment comparison of momelotinib vs fedratinib safety in patients with myelofibrosis.
38. Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A., Passamonti, F., Reilly, J. T., Morra, E., Vannucchi, A. M., Mesa, R. A., Demory, J.-L., Barosi, G., Rumi, E. & Tefferi, A. 2009. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*, 113, 2895–901.
39. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) entnommen (Abschnittsangaben beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) [1].

#### Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 200 mg.

Ein großes Blutbild und Leberfunktionstests müssen vor Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden.

#### *Dosisanpassungen*

Bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten (Tabelle 3-24) sollten Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Tabelle 3-24: Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

<b>Hämatologische Toxizitäten</b>		
<b>Thrombozytopenie</b>		<b>Dosisanpassung<sup>a</sup></b>
<b>Ausgangswert Thrombozytenzahl</b>	<b>Thrombozytenzahl</b>	
$\geq 100 \times 10^9/l$	$20 \times 10^9/l$ bis $< 50 \times 10^9/l$	Tägliche Dosis um 50 mg gegenüber der zuletzt verabreichten Dosis reduzieren.
	$< 20 \times 10^9/l$	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf $50 \times 10^9/l$ ansteigt. Behandlung mit Omjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen <sup>b</sup> .
$\geq 50 \times 10^9/l$ bis $< 100 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf $50 \times 10^9/l$ ansteigt. Behandlung mit Omjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen <sup>b</sup> .
$< 50 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf den Ausgangswert ansteigt. Behandlung mit Omjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen <sup>b</sup> .
<b>Neutropenie</b>		<b>Dosisanpassung<sup>a</sup></b>
$ANC < 0,5 \times 10^9/l$		Behandlung unterbrechen, bis eine absolute Neutrophilenzahl von $ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$ erreicht ist. Behandlung mit Omjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen <sup>b</sup> .
<b>Nicht-hämatologische Toxizitäten</b>		
<b>Lebertoxizität</b> (sofern keine anderen offensichtlichen Ursachen vorliegen)	<b>Dosisanpassung<sup>a</sup></b>	
$ALT$ und/oder $AST > 5 \times ULN$ (oder $> 5 \times$ Ausgangswert, wenn der Ausgangswert außerhalb des Normbereichs ist) und/oder Gesamtbilirubin $> 2 \times ULN$ (oder $> 2 \times$ Ausgangswert, wenn der Ausgangswert außerhalb des Normbereichs ist)	Behandlung unterbrechen, bis $AST$ und $ALT \leq 2 \times ULN$ oder der Ausgangswert und Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times ULN$ oder der Ausgangswert erreicht wird. Behandlung mit Omjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen <sup>b</sup> . Bei erneutem Auftreten von $ALT$ - oder $AST$ -Erhöhungen $> 5 \times ULN$ Omjara dauerhaft absetzen.	
<b>Andere nicht-hämatologische Toxizitäten</b>	<b>Dosisanpassung<sup>a</sup></b>	
$\geq$ Grad 3 <sup>c</sup> $\geq$ Grad 2 <sup>c</sup> Blutungen	Behandlung unterbrechen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger (oder Ausgangswert) zurückgeht. Behandlung mit Omjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen <sup>b</sup> .	

<sup>a</sup> Die Behandlung wieder aufnehmen oder bis zur Anfangsdosis steigern, wie klinisch angezeigt.<sup>b</sup> Die Behandlung kann mit 100 mg wieder aufgenommen werden, wenn die Dosis zuvor bei 100 mg lag.<sup>c</sup> Klassifiziert auf Basis der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Omjara soll bei Patienten, die eine Dosis von einmal täglich 100 mg nicht vertragen, abgesetzt werden.

#### *Anwendungsdauer*

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

#### *Versäumte Dosis*

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

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Menschen*

Für ältere Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ( $>15 \text{ ml/min}$ ) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Omjara wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

##### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Omjara einmal täglich 150 mg (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omjara bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Art der Anwendung*

Omjara wird ausschließlich oral verabreicht und kann zu oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

## Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Infektionen

Infektionen, darunter schwere und tödliche bakterielle Infektionen und Virusinfektionen (einschließlich COVID-19), sind bei mit Omjara behandelten Patienten aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Behandlung mit Omjara sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden. Ärzte sollten Patienten, die Omjara erhalten, sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion (unter anderem Fieber, Husten, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit und Schmerzen beim Wasserlassen) beobachten und umgehend eine angemessene Behandlung einleiten.

### Hepatitis-B-Reaktivierung

Ein Anstieg der Hepatitis-B-Viruslast (HBV-DNA-Titer), mit oder ohne assoziiertem Anstieg der Alanintransaminase (ALT) oder Aspartattransaminase (AST), wurde bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion, die JAK-Inhibitoren wie Omjara einnehmen, berichtet. Der Effekt von Omjara auf die Virusreplikation bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion ist nicht bekannt. Die Behandlung und Überwachung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion, die Omjara erhalten, sollten gemäß den klinischen HBV-Richtlinien erfolgen.

### Thrombozytopenie und Neutropenie

Bei Patienten, die mit Omjara behandelt wurden, kam es zu neu auftretenden, schweren (Grad  $\geq 3$ ) Fällen von Thrombozytopenie und Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8). Ein großes Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl muss vor Beginn der Behandlung mit Omjara, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei klinischer Indikation durchgeführt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

### Überwachung der Leberfunktion

Leberfunktionstests müssen vor Beginn der Behandlung mit Omjara, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei klinischer Indikation durchgeführt werden. Bei Verdacht auf behandlungsbedingte Erhöhungen von ALT, AST oder Bilirubin kann eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

### Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular events)

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde mit Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht-tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Bei Patienten, die Omjara erhielten, wurden Fälle von MACE berichtet, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen. Vor Beginn oder Fortsetzung einer Therapie mit Omjara sollten Nutzen und Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten ab 65 Jahren, für Patienten, die aktuell Raucher sind oder lange Zeit Raucher waren, sowie für Patienten mit anamnestisch bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

### Thrombose

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde mit Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren dosisabhängig eine höhere Rate an venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) beobachtet.

Bei Patienten, die Omjara erhielten, wurden Fälle von TVT und LE berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen. Bei Patienten mit Myelofibrose, die mit Omjara in klinischen Studien behandelt wurden, war das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei mit Omjara behandelten Patienten und den Kontrollpatienten vergleichbar. Vor Beginn oder Fortsetzung einer Therapie mit Omjara sollten Nutzen und Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“).

Patienten mit Symptomen einer Thrombose sollten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

### Sekundär auftretende primäre maligne Erkrankungen

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde mit Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC, non-melanoma skin cancer), beobachtet.

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren wie Omjara erhielten, wurden Lymphome und andere maligne Erkrankungen berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen.

### Wechselwirkungen

Aufgrund des Potenzials von Omjara, die Plasmakonzentrationen bestimmter Arzneimittel zu erhöhen (z. B. sensitiver Substrate des Breast Cancer Resistance Protein [BCRP] wie Rosuvastatin und Sulfasalazin), sollten die Patienten bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Omjara-Exposition und folglich zu einem Risiko für eine verminderte Wirksamkeit führen. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Omjara und starken

CYP3A4-Induktoren (unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) eine zusätzliche Überwachung von klinischen Myelofibrose-Anzeichen und -Symptomen empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Da unklar ist, ob Omjara die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigen kann, sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis Omjara zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Omjara enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Momelotinib

Momelotinib wird von mehreren CYP-Enzymen (einschließlich CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP1A2) und Aldehydoxidase metabolisiert, wobei CYP3A4 den größten Anteil hat.

##### *Starke CYP3A4-Induktoren*

Bei einer Untersuchung des Induktionseffekts von Rifampicin verringerten mehrfache Dosen von Rifampicin (täglich 600 mg für 7 Tage) die  $C_{max}$  (maximale Plasmakonzentration) von Momelotinib um 29,4% und die  $AUC_{inf}$  (*Area Under the Curve*) um 46,1% im Vergleich zu Momelotinib (200 mg Einzeldosis) mit einer Rifampicin-Einzeldosis (600 mg). Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Momelotinib-Exposition und damit zu einem Risiko für eine verminderte Wirksamkeit führen. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Momelotinib und starken CYP3A4-Induktoren (darunter Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) eine zusätzliche Überwachung von klinischen Myelofibrose-Anzeichen und -Symptomen empfohlen.

Bei einer Untersuchung des kombinierten Effekts der CYP3A4-Induktion und der Inhibition der Organo-Anion-Transporter-Peptide OATP1B1 und OATP1B3 veränderten mehrfache Dosen von Rifampicin (täglich 600 mg für 7 Tage) die  $C_{max}$  von Momelotinib nicht und verringerten die  $AUC_{inf}$  von Momelotinib um 15,3% im Vergleich zu Momelotinib allein (200 mg Einzeldosis). Momelotinib kann ohne Dosisanpassung zusammen mit Rifampicin verabreicht werden.

### *Transporter*

Momelotinib ist ein Substrat der Transporter OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Verabreichung mit einer Einzeldosis Rifampicin zur Untersuchung des OATP1B1/1B3-Inhibitionseffekts erhöhte die Momelotinib-Exposition moderat ( $C_{max}$  um 40,4% und  $AUC_{inf}$  um 57,1%). Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von OATP1B1/1B3-Inhibitoren, einschließlich Ciclosporin, Vorsicht geboten und eine Überwachung auf Nebenwirkungen angezeigt.

### Einfluss von Momelotinib auf andere Arzneimittel

#### *Transporter*

Momelotinib ist ein Inhibitor von BCRP. Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin (ein BCRP-Substrat) mit mehrfachen Dosen Momelotinib (200 mg einmal täglich) erhöhte die  $C_{max}$  von Rosuvastatin um das 3,2-Fache und die  $AUC$  um das 2,7-Fache, was das Risiko von Nebenwirkungen von Rosuvastatin erhöhen kann.  $T_{max}$  und  $t_{1/2}$  von Rosuvastatin blieben unverändert. Momelotinib kann die Exposition gegenüber anderen sensiblen BCRP-Substraten, einschließlich Sulfasalazin, erhöhen.

Momelotinib kann P-Glykoprotein (P-gp) im Darm hemmen und die Exposition gegenüber P-gp-Substraten erhöhen. Daher ist bei der Verabreichung von Momelotinib zusammen mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten.

Momelotinib kann den Organo-Kation-Transporter 1 (OCT1) hemmen. Der aktive Metabolit von Momelotinib, M21, kann den Transporter *Multidrug and Toxin Extrusion 1* (MATE1) hemmen. Momelotinib und M21 wurden nicht auf die Inhibition von MATE2-K untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Momelotinib zusammen mit sensiblen Substraten von OCT1, MATE1 und MATE2-K (z. B. Metformin) verabreicht wird.

#### *CYP450-Substrate*

Momelotinib kann CYP1A2 und CYP2B6 induzieren und kann CYP2B6 inhibieren. Daher sollten Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite oder empfindliche Substrate von CYP1A2 (z. B. Theophyllin, Tizanidin) oder CYP2B6 (z. B. Cyclophosphamid) mit Vorsicht zusammen mit Momelotinib verabreicht werden.

#### *Hormonelle Kontrazeptiva*

Mehrfahe Dosen von Momelotinib hatten keinen Einfluss auf die Exposition von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A-Substrat. Allerdings kann ein Risiko für die Induktion anderer durch den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) regulierter Enzyme als CYP3A4 nicht vollständig ausgeschlossen werden, und die Wirksamkeit gleichzeitig verabreichter systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva kann verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

## Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen angewiesen werden, während der Behandlung mit Omjjara eine Schwangerschaft zu vermeiden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Omjjara die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva verringern kann. Daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis Omjjara zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Momelotinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine embryofötale Toxizität bei Expositionen gezeigt, die niedriger waren als die humane Exposition mit der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Omjjara den Fötus schädigen. Als JAK-Inhibitor hat Omjjara bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei klinisch relevanten Expositionen nachweislich embryofötale Mortalität und Teratogenität verursacht. Omjjara ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Omjjara während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger wird, soll die Behandlung abgebrochen und die Patientin auf die mögliche Gefahr für den Fötus hingewiesen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Momelotinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Momelotinib wurde bei Rattenjungtieren nach dem Säugen durch behandelte Muttertiere nachgewiesen, und es traten unerwünschte Ereignisse bei den Nachkommen auf (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Omjjara ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen zu den Auswirkungen von Momelotinib auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor. In tierexperimentellen Studien beeinträchtigte Momelotinib die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

## Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Omjjara kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben; Schwindelgefühl oder verschwommenes Sehen können auftreten. Patienten, bei denen nach der Einnahme von Omjjara Schwindelgefühl oder verschwommenes Sehen auftreten, sollten im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen (siehe Abschnitt 4.8).

## Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Omjara, die in drei randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studien bei Erwachsenen mit Myelofibrose (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) untersucht wurde, wird im Folgenden dargestellt (Tabelle 3-25). Bei den Patienten, die während des randomisierten Behandlungszeitraums der klinischen Studien täglich mit 200 mg Omjara behandelt wurden (n=448), waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhoe (23%), Thrombozytopenie (21%), Übelkeit (17%), Kopfschmerzen (13%), Schwindelgefühl (13%), Fatigue (12%), Asthenie (11%), Abdominalschmerzen (11%) und Husten (10%).

Thrombozytopenie wurde als

- häufigste schwere Nebenwirkung ( $\geq$ Grad 3) (12%)
- häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von Omjara führte (2,5%)
- häufigste Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion und/oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderte (7%)

berichtet.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei 448 Patienten beobachtet, die Omjara während einer medianen Dauer von 24 Wochen im Rahmen klinischer Studien erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC) und nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb der Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig:  $\geq$ 1/10

Häufig:  $\geq$ 1/100, <1/10

Gelegentlich:  $\geq$ 1/1.000, <1/100

Selten:  $\geq$ 1/10.000, <1/1.000

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in Phase-3-Studien bei Erwachsenen mit Myelofibrose berichtet wurden

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Nasopharyngitis, COVID-19, Zystitis, Bronchitis, Lippenherpes, Sinusitis, Herpes zoster, Zellulitis, Atemwegsinfektion, Sepsis, Infektion der unteren Atemwege, orale Candidose, Hautinfektion, Gastroenteritis	Häufig
	COVID-19-Pneumonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie <sup>a</sup>	Sehr häufig
	Neutropenie <sup>b</sup>	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Vitamin B1-Mangel	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Synkope, periphere Neuropathie <sup>c</sup> , Parästhesie	Häufig
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Hämatom, Flush	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Übelkeit	Sehr häufig
	Erbrechen, Obstipation	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag <sup>d</sup>	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Fatigue	Sehr häufig
	Fieber	Häufig
Untersuchungen	Alanintransaminase (ALT) erhöht, Aspartattransaminase (AST) erhöht	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Häufig

a Thrombozytopenie umfasst: verminderte Thrombozytenzahl.  
b Neutropenie umfasst: verminderte Neutrophilenzahl.  
c Periphere Neuropathie umfasst: periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie,

periphere Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Neuralgie und Polyneuropathie.  
d Ausschlag umfasst: makulo-papulöser Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, arzneimittelinduzierter Ausschlag, follikulärer Ausschlag, makulöser Ausschlag und pustulöser Ausschlag.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Infektionen*

In den drei randomisierten klinischen Studien waren die häufigsten Infektionen Harnwegsinfektion (6%), Infektion der oberen Atemwege (4,9%), Pneumonie (3,6%), Nasopharyngitis (2,9%), COVID-19 (2,7%), Zystitis (2,7%), Bronchitis (2,5%) und Lippenherpes (2,5%). Die Mehrzahl der Infektionen war leicht oder mittelschwer; die am häufigsten gemeldeten schweren ( $\geq$ Grad 3) Infektionen waren Pneumonie, Sepsis, Harnwegsinfektion, Zellulitis, COVID-19-Pneumonie, COVID-19, Herpes zoster, Zystitis und Hautinfektion. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund einer Infektion abgebrochen haben, betrug 2% (9/448). Tödliche Infektionen wurden bei 2,2% (10/448) der Patienten gemeldet (am häufigsten COVID-19 und COVID-19-Pneumonie).

#### *Thrombozytopenie*

In den drei randomisierten klinischen Studien traten bei 21% (94/448) der mit Omjara behandelten Patienten Thrombozytopenien auf; 12% (54/448) der mit Omjara behandelten Patienten erlitten eine schwere Thrombozytopenie ( $\geq$ Grad 3). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Thrombozytopenie abbrachen, betrug 2,5% (11/448).

#### *Periphere Neuropathie*

In den drei randomisierten klinischen Studien traten bei 8,7% (39/448) der mit Omjara behandelten Patienten periphere Neuropathien auf. Die Mehrzahl der Fälle war leicht oder mittelschwer, während einer der 39 Fälle schwerwiegend war ( $\geq$ Grad 3). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von peripherer Neuropathie abbrachen, betrug 0,7% (3/448).

#### *Erhöhte ALT/AST*

In den drei randomisierten klinischen Studien traten bei 20% (88/448) bzw. 20% (90/448) der mit Omjara behandelten Patienten neue oder sich verschlechternde Erhöhungen von ALT bzw. AST (alle Grade) auf; Transaminase-Erhöhungen Grad 3 und 4 traten bei 1,1% (5/448) bzw. 0,2% (1/448) der Patienten auf. Bei Patienten mit Myelofibrose, die in klinischen Studien mit Omjara behandelt wurden, wurde über reversible arzneimittelbedingte Leberschäden berichtet.

#### *Hautausschlag*

Fälle von Hautausschlag (einschließlich eines Falls von toxischer epidermaler Nekrolyse [TEN]), die eine Krankenhausaufnahme erforderten, wurden im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung berichtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

### **Überdosierung**

Bei Verdacht einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin überwacht werden, und es sollten sofort geeignete Standard-Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Die weitere Versorgung hat nach klinischer Indikation zu erfolgen. Es wird nicht erwartet, dass eine Hämodialyse die Ausscheidung von Momelotinib verbessert.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex II B des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich bei Omjara um ein Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegt [1].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Risk-Management-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 [2] der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch Annex II D des EPAR [1].

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Angaben sind dem EPAR entnommen worden [1].

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Schwerwiegende Infektionen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC-Abschnitte 4.4 und 4.8 SmPC-Abschnitt 4.4 - Empfehlung zur Patientenauswahl, Patientenbeobachtung und zur rechtzeitigen Einleitung einer geeigneten Behandlung PL-Abschnitte 2 und 4 Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
MACE	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC-Abschnitt 4.4 Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Thromboembolie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC-Abschnitt 4.4 Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Sekundärmalignome	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC-Abschnitt 4.4 Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Alle Informationen dieses Abschnitts wurden dem EPAR entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Omjara: EPAR - Product Information.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Omjara (momelotinib).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
x	Nicht zutreffend.		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Laut der aktuellen Fachinformation von Momelotinib (Stand: Mai 2025) werden keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Momelotinib angeführt [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.*

Laut der aktuellen Fachinformation von Momelotinib bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version des 3. Quartals 2025 verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Laut der aktuellen Fachinformation von Momelotinib bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2025. Fachinformation Omjara Filmtabletten - Stand der Information: März 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle*

*Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-28: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studientitel	Name des Studienregis- ters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufen- den Studie n: Datum LPI/L PFV	Zulas- sungs- studie [ja/ nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungsteil nehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteil -nehmer an deutschen Prüf- stellen
1	SIMPLIFY-1/ GS-US-352- 0101	NCT01969838; 2013-002707- 33 [1]	Abgeschlossen	-	Ja	[2]	432	14
2	SIMPLIFY-2/ GS-US-352- 1214	NCT02101268; 2013-005007- 13 [3]	Abgeschlossen	-	Ja	[4]	156	16
3	MOMEN- TUM/ SRA- MMB-301	NCT04173494; 2019-000583- 18 [5]	Abgeschlossen	-	Ja	[6]	195	14
4	GS-US-352- 1672	NCT02515630 [7]	Abgeschlossen	-	Ja	[8]	41	0
5	XAP / SRA-MMB- 4365	NCT03441113; 2017-004350- 42; 2023- 508018-41-00 [9]	Laufend	29.12. 2022	Ja	[10]	225	13
<b>Gesamt</b>							1 049	57
<b>In Prozent (%)</b>							<b>5,43%</b>	

<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EU-CTR Registereintrag 2014. A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-Polycythemia Vera or Post- Essential Thromboc, 2013-002707-33. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002707-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002707-33).
2. Sierra Oncology Inc. 2021. A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib versus Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF) - FINAL CLINICAL STUDY REPORT Section 14 Table 15.8.1.1: Enrollment by Country, Region and Investigator Intent-to-Treat Analysis Set.
3. EU-CTR Registereintrag 2014. A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibr, 2013-005007-13. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-005007-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005007-13).
4. Sierra Oncology Inc. 2020. A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib - FINAL CLINICAL STUDY REPORT Section 14 Table 15.8.1.1: Enrollment by Country, Region and Investigator Intent-to-Treat Analysis Set
5. EU-CTR Registereintrag 2020. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera, 2019-000583-18. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-000583-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000583-18).
6. GSK Oncology 2025. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy - Table 3 .1: Patients by Country and study centre ITT Analysis Set

7. ClinicalTrials.gov 2015. Momelotinib in Transfusion-Dependent Adults With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF), NCT02515630. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02515630>.
8. Gilead Sciences Inc. 2017. Momelotinib in Transfusion-Dependent Adults With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF). Final Clinical Study Report GS-US-352-1672 Table 15.8.1.1: Enrollment by Country, Region and Investigator Safety Analysis Set.
9. EU-CTIS Registereintrag 2018. Extended Access of Momelotinib for Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF), 2023-508018-41-00. <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508018-41-00>.
10. GSK Oncology 2025. Extended Access of Momelotinib for Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF). *Table 4.1: Patients by country and study centre.*