

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Momelotinib (Omjjara)

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**

Stand: 15.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	72
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	72
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	74
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	76
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Eingeschlossene Publikationen aus der SLR zur Epidemiologie der MF in Deutschland.....	32
Tabelle 3-2: Populationen für die Auswertung der Punktprävalenz und kumulativen Inzidenz in der Kassendatenanalyse.....	34
Tabelle 3-3: Behandlungsstatus innerhalb von Szenario 2 für die Auswertung der Periodenprävalenz in der Kassendatenanalyse.....	35
Tabelle 3-4: Punktprävalenz und kumulative Inzidenz der MF in Deutschland für das Jahr 2021 (Ergebnisse der Kassendatenanalyse).....	38
Tabelle 3-5: Extrapolierte Periodenprävalenz für behandelte MF-Patienten.....	41
Tabelle 3-6: Zusammenfassung der Prävalenz- und Inzidenzspannen für die Myelofibrose ..	43
Tabelle 3-7: Prognostizierte 5-Jahres-Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet.....	44
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-9: Zusammenfassung der Herleitung der Subpopulationen A und B von Momelotinib.....	46
Tabelle 3-10: Herleitung der Subpopulation A: JAKi-naive Patienten.....	48
Tabelle 3-11: Inzidenz der PMF, PV und ET in Deutschland getrennt nach Geschlecht	49
Tabelle 3-12: Herleitung der Inzidenz der symptomatischen PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland für das Jahr 2023	50
Tabelle 3-13: Herleitung der Subpopulation B: Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten	53
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	55
Tabelle 3-15: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF	57
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	80
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	81
Tabelle 3-24: Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen	88
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in Phase-3-Studien bei Erwachsenen mit Myelofibrose berichtet wurden.....	96
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung sowie....	99
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Anteil der malignen und benignen hämatologischen Neoplasien an allen meldepflichtigen Krebserkrankungen	15
Abbildung 3-2: Klinische Hauptmerkmale der MF	16
Abbildung 3-3: Risikostratifizierung mittels IPSS und DIPSS.....	21
Abbildung 3-4: Therapiealgorithmus bei PMF, Post-PV-MF bzw. Post-ET-MF.....	23
Abbildung 3-5: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Punktprävalenz und kumulativen Inzidenz für Szenario 2 im Jahr 2021.....	37
Abbildung 3-6: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Periodenprävalenz für das Jahr 2021 (1L-JAKi und/oder 2L+ MF-Behandlung Kohorte).	39
Abbildung 3-7: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Periodenprävalenz für das Jahr 2021 (JAKi-vorbehandelt und 2L+ MF-Behandlung Kohorte)	40
Abbildung 3-8: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie der PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF	58

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L/2L	Erstlinientherapie/Zweitlinientherapie
ACVR1	Activin A-Rezeptor Typ 1
alloSZT	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
BCR-ABL1	Breakpoint cluster region- Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
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
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
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiesis-stimulating Agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff)

Abkürzung	Bedeutung
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	JAK-Inhibitor
LE	Lungenembolie
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
MIPSSv2	MIPSS70+ Version 2.0
MPL	Thrombopoetin-Rezeptor (auch Myeloproliferative Leukemia Protein)
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
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
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

Abkürzung	Bedeutung
NMSC	Non-melanoma skin cancer (nicht-melanozytärer Hautkrebs)
OATP	Organo-Anion-Transporter-Peptide
OCT1	Organo-Kation-Transporter 1
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
Peg-IFN α -2a	Pegyliertes Interferon α -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)
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

Abkürzung	Bedeutung
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)

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- bzw. 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.

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 G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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: Omjjara) wird angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten¹ mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) erkrankt sind, und die nicht mit einem 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 European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen [2-4]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 07.12.2023 bestätigt [5].

Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Momelotinib gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durch die am 25.01.2024 von der Europäischen Kommission erteilten Zulassung als Orphan Drug als belegt [6]. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2

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

und 3 SGB V im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. VerfO 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2) [6].

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Momelotinib basiert auf den Ergebnissen für die bewertungsrelevante Patientenpopulation innerhalb der zur Zulassung eingereichten Studien (Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie bei PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF; siehe Absatz 3.2.1).

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 drei Beratungsgespräche zu Momelotinib mit dem G-BA statt:

- 10. August 2022, Vorgangsnummer: 2022-B-130 [7]
- 21. Dezember 2022, Vorgangsnummer 2022-B-261 [8]
- 03. Juli 2023, Vorgangsnummer 2023-B-105 [9]

Da es sich bei Momelotinib um ein Orphan Drug handelt, müssen keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V im Verhältnis zur zVT erbracht werden (siehe Abschnitt 3.1.1) und die Bewertung erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten), SIMPLIFY-2 und MOMENTUM (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten). Im Rahmen der Studie MOMENTUM hatten alle eingeschlossenen Patienten eine vorangegangene Therapie mit Ruxolitinib und 9 Patienten (4,6%) ebenfalls eine Therapie mit Fedratinib. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Momelotinib werden die Ergebnisse für die bewertungsrelevante Patientenpopulation der Studien im Modul 4 A präsentiert.

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 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 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, 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 und 03. Juli 2023 als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. Fachinformation Omjjara (Momelotinib) - Stand: 01/2024.
2. 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.*
3. 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.*
4. 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.*
5. European Medicines Agency (EMA) 2024. Orphan Maintenance Assessment Report: Momelotinib.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-130 Momelotinib zur Behandlung der Splenomegalie.

8. 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.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-105.

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-Signaltransduktor 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 3-1) [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].

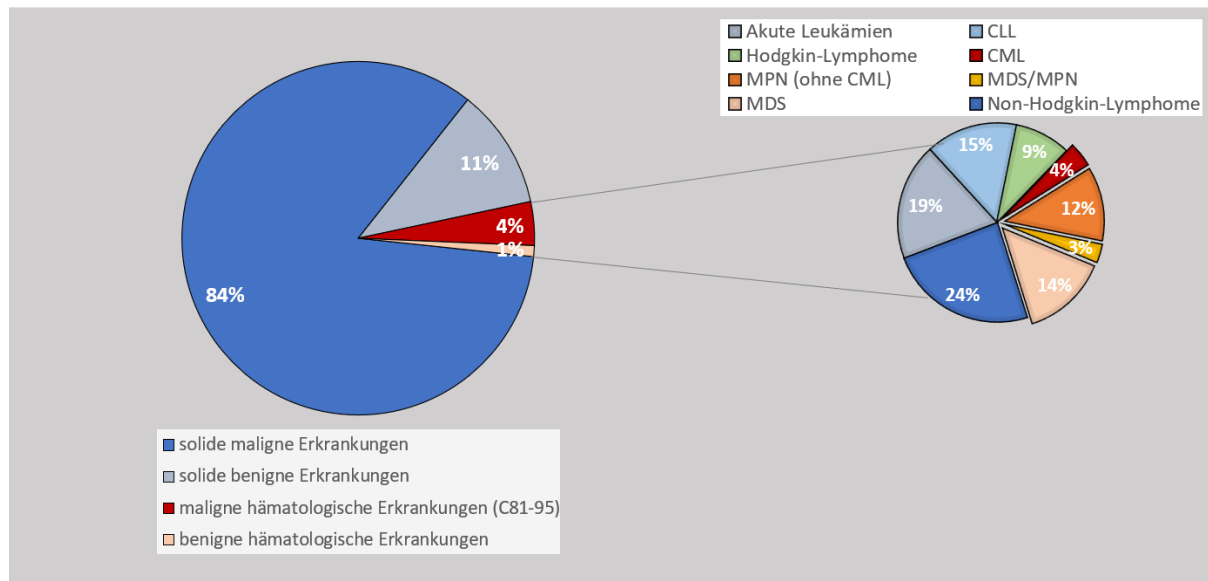


Abbildung 3-1: Anteil der malignen und benignen hämatologischen Neoplasien an allen meldepflichtigen Krebserkrankungen

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 3-2) – 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 Hämatopoese geprägt [10].

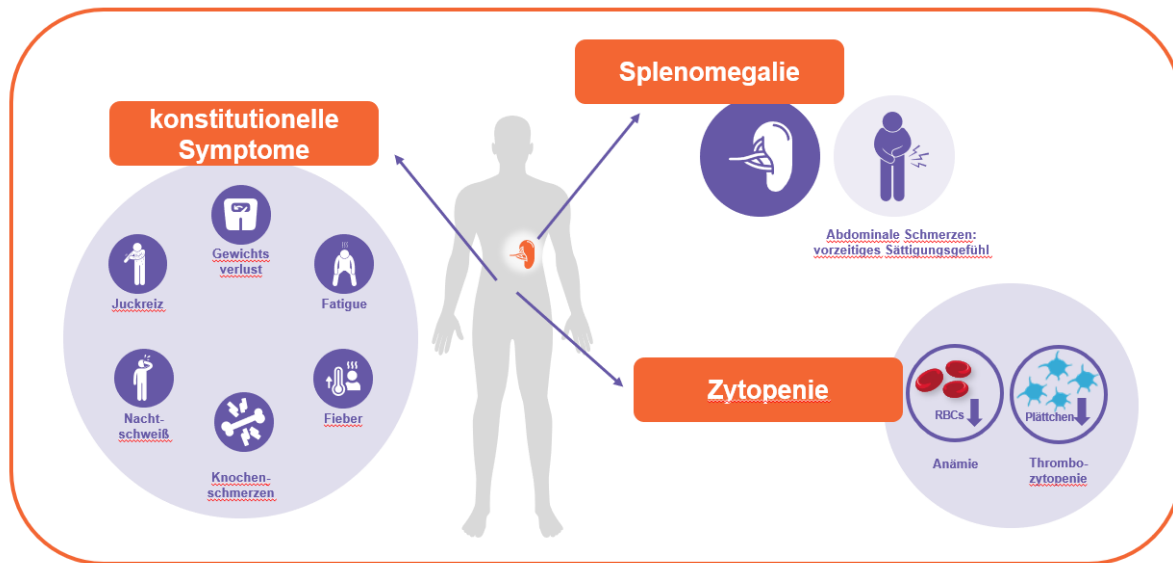


Abbildung 3-2: Klinische Hauptmerkmale der MF

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

JAK-STAT-vermittelte Splénomegalie & 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* (auch Myeloproliferative Leukemia Protein; *MPL*)-Gen [4-6; 10] sowie nicht MPN-spezifische Mutationen, wie z. B. im *Additional Sex Combs-Like 1 (ASXL1)*-Gen [5; 10].

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

Die Splénomegalie zählt zu den charakteristischen klinischen Manifestationen der MF und steht in direktem Zusammenhang mit der krankheitsbedingt fortschreitenden extramedullären Hämatopoese in der Milz. Die Ausprägung der entsprechenden Symptome korreliert mit der Milzgröße [29]. Die Diagnose der Splénomegalie 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 Splénomegalie 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].

Neben der Thrombozytopenie (34% aller Patienten), die das Blutungsrisiko erhöht, und der Neutropenie (19%) ist die Anämie mit 68% die am häufigsten auftretende Zytopenie bei Patienten mit MF [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 roten Blutkörperchen (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 [44; 47-51]. 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 [52-56]. 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 [57].

Anämie bei MF ist das Ergebnis eines multifaktoriellen Prozesses, der nicht vollständig geklärt ist [58]. Eine häufige Ursache ist die überschießende Aktivierung der

Activin A-Rezeptor Typ 1 (auch als *Activin Receptor-Like Kinase-2* bezeichnet, ACVR1)-Hepcidin-Achse [58]. Ein hoher Hepcidinspiegel kann die Eisenhomöostase beeinträchtigen [59-63] und zu einer verringerten Eisenaufnahme aus dem Darm, erhöhten Eiseneinlagerung in den Makrophagen und dadurch geringeren Eisenverfügbarkeit für eine effektive Erythropoese führen [62; 64]. Die Hepcidinproduktion kann darüber hinaus über eine IL-6-vermittelte Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs als Folge der chronischen Erhöhung proinflammatorischer Zytokine stimuliert werden [65]. 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 [58].

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; 66].

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 Schweregrad der Anämie beeinflusst wird [56; 67]. So zeigte eine Untersuchung von Nicolosi *et al.*, dass Patienten mit MF ohne Anämie im Median eine Überlebenschance von 7,9 Jahren haben, während eine schwere Anämie (definiert als Hb <8 g/dl) mit einem deutlich verkürzten medianen Überleben von etwa 2,1 Jahren assoziiert ist. Außerdem brachte die Analyse hervor, dass bereits eine milde Anämie (definiert als Hb \geq 10 g/dl, aber unterhalb des Lower Limit of Normal, adjustiert für das Geschlecht) bei Männern mit einem verkürzten Überleben assoziiert war und eine schwere Anämie (definiert als Hb <8 g/dl) im Vergleich zu einer moderaten Anämie mit einem 1,5-fachen Mortalitätsrisiko einherging (medianes Gesamtüberleben milde vs. schwere Anämie; 4,9 Jahre vs. 2,1 Jahre) [56]. Auch das häufig mit einer Anämie im Zusammenhang stehende Auftreten einer Thrombozytopenie (Thrombozyten $<100 \times 10^9/l$) ist mit negativen prognostischen Auswirkungen verbunden und wird mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Masarova *et al.* berichteten im Kontext einer schweren Thrombozytopenie ($<50 \times 10^9/l$) von einem besonders kurzen Überleben (<12 Monate); Patienten mit einer Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9/l$ bzw. zwischen $50-100 \times 10^9/l$ wiesen im Vergleich zu Patienten mit einer Thrombozytenzahl $>100 \times 10^9/l$ ein um 2,8- bzw. 1,4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [68]. Darüber hinaus gehen Anämien und Thrombozytopenien i. d. R. mit weiteren supportiven Maßnahmen (insb. Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten; für eine harmonisierte Darstellung im Dossier als Red Blood Cells (RBC)-Transfusionen bezeichnet), die mit einer zusätzlichen Belastung für die Patienten verbunden sind, einher [10].

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 im Zeitraum zwischen 1977 bis 2011 behandelten Patienten mit

PMF (N=1.000) lieferte grundlegende klinische Erkenntnisse und Informationen zu Laborparametern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie zum Zeitpunkt der Überweisung an die Mayo Clinic. Die Analyse ergab, dass innerhalb eines Jahres ab Diagnose 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 [69], die mehrere Organsysteme beeinträchtigen und sich z. B. in Form von Diabetes, chronischer Fatigue, Gelenksbeschwerden, sexuellen Funktionsstörungen und Osteoporose äußern kann [70]. 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 (u. a. Aufwand im Zusammenhang mit dem Arztbesuch) führen [71; 72]. Aufgrund der beschriebenen Symptomlast korreliert die Lebensqualität negativ mit dem RBC-Transfusionsbedarf [73]. Somit werden RBC-Transfusionen i. d. R. als „Last-Line“-Therapie bzw. regelhaft nur bei Patienten mit einer schweren Anämie (Hb <8 g/dl) empfohlen [58] – dennoch stellen sie für die meisten MF-Patienten mit Anämie die einzige symptomatische Behandlungsoption dar, wobei die Grunderkrankung dadurch nicht beeinflusst wird [35].

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 World Health Organization (WHO)-Klassifikation.

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) [74] 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, und wird daher gegenwärtig als Prognose-Scoring-System für die PMF präferentiell herangezogen. Zudem misst der DIPSS, basierend auf den zugrundeliegenden Daten, dem Vorliegen einer krankheitsbedingten Anämie ein höheres prognostisches Gewicht bei [75]. Darüber hinaus existieren weitere Scoring-Systeme; der DIPSS-Plus Score, der eine Weiterentwicklung des DIPSS darstellt [76] sowie neuere und mutationsbasierte Prognosemodelle, zu denen der „mutation-enhanced international prognostic scoring system for transplant-age patients“ (MIPSS70) [77] bzw. der „karyotype-enhanced MIPSS70“ (MIPSS70+) sowie MIPSS70+ Version 2.0 [78] 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 [79] 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 3-3). Die Gruppen unterscheiden sich im medianen Überleben. So sind das Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko mit einer schlechten Gesamtprognose und einem begrenzten Überleben verbunden [10; 80].

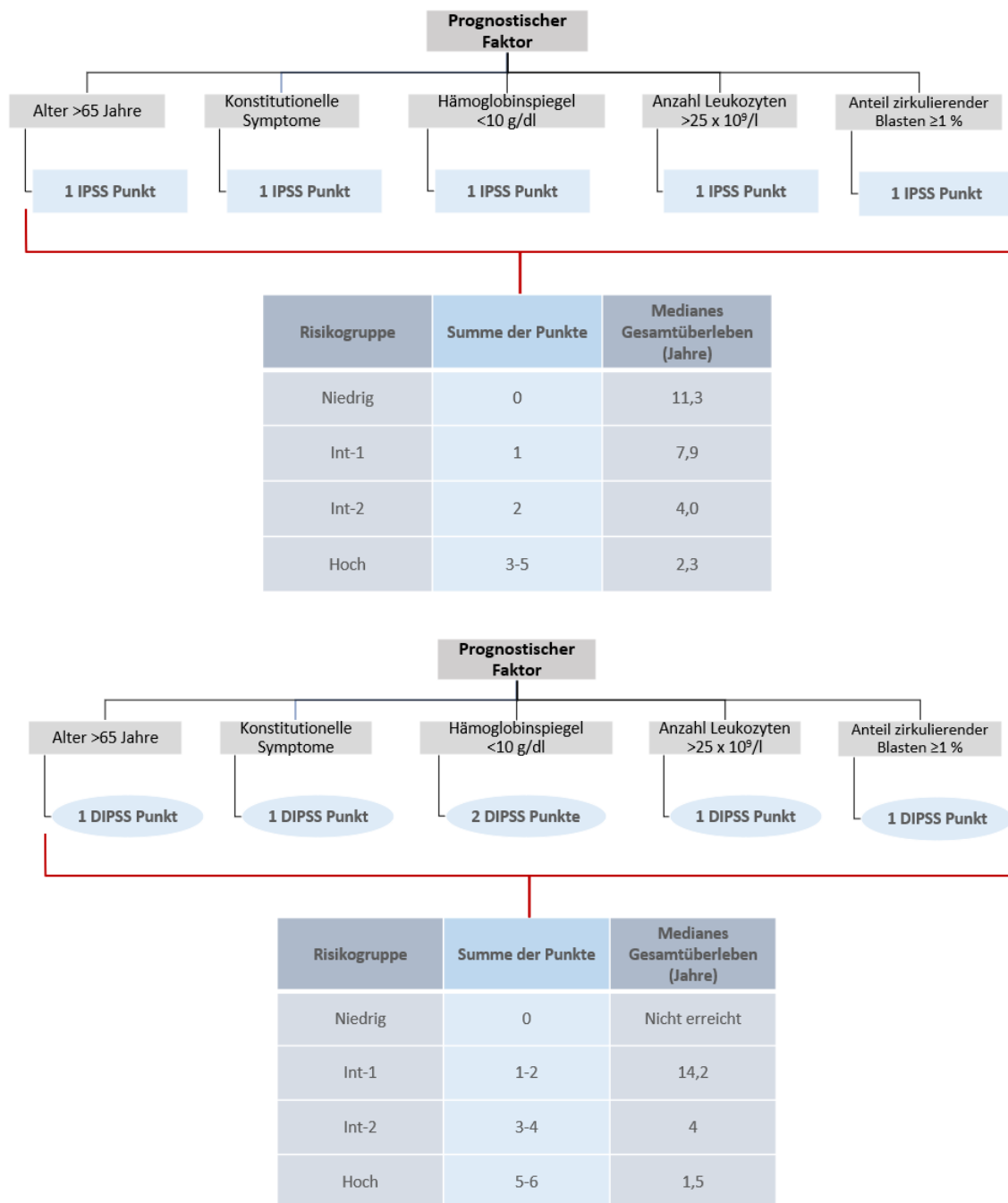


Abbildung 3-3: Risikostratifizierung mittels IPSS und DIPSS

Modifiziert für IPSS nach [2] und für DIPSS nach [74].

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 (mediane Überlebenszeit von 3,6 Monaten) assoziiert ist [81]. 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 Hämatopoese 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].

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

Mit der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur klassischen fibrotischen („overt fibrotic“) PMF stehen Empfehlungen zur Behandlung der MF in Deutschland zur Verfügung [10].

Darüber hinaus existieren internationale Leitlinien der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [82] 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. Die Leitlinie der NCCN stimmt in den Grundzügen mit den Empfehlungen der deutschen Leitlinie überein. Mit Aktualisierung der NCCN-Version 3.2023 wird Momelotinib als zugelassene Therapiealternative für niedrig- und höhergradige MF-Patienten sowie bei MF-bedingter Anämie empfohlen.

Im Folgenden wird primär auf den in Abbildung 3-4 dargestellten Therapiealgorithmus auf Basis der Leitlinie der DGHO 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].

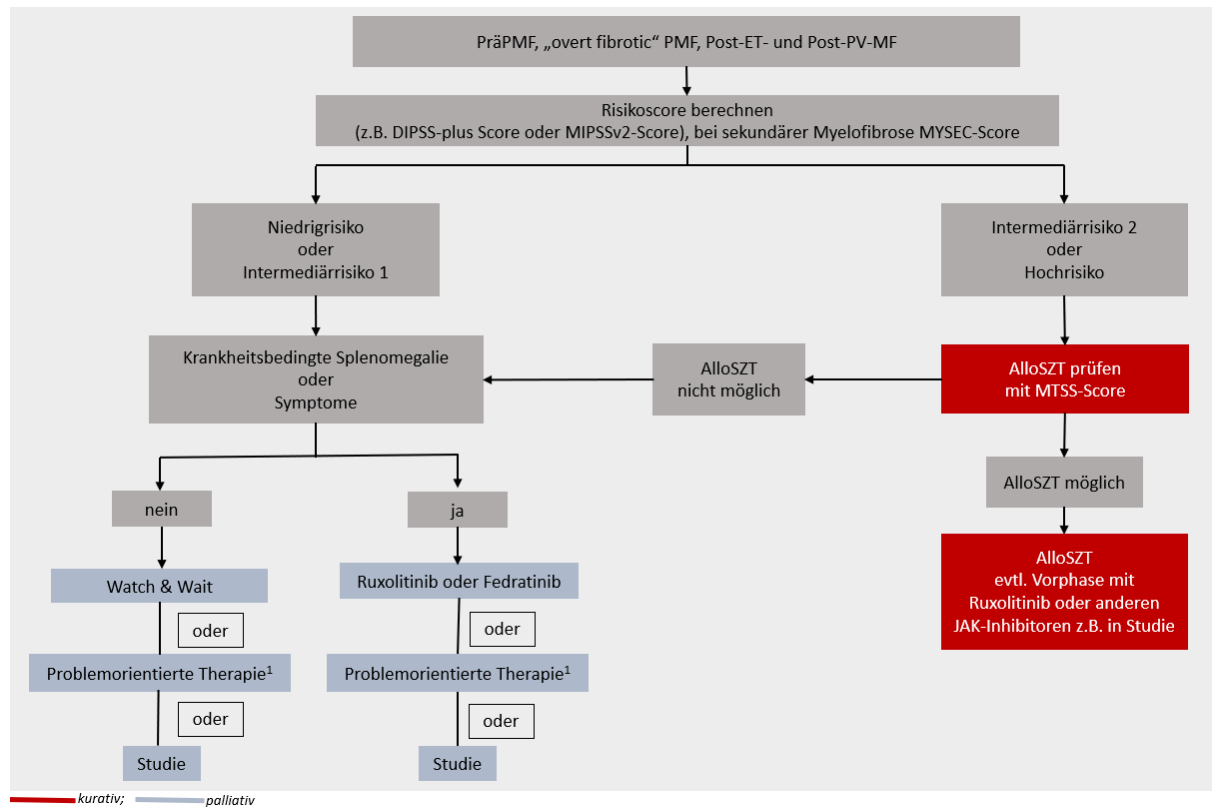


Abbildung 3-4: Therapiealgorithmus bei PMF, Post-PV-MF bzw. Post-ET-MF

Modifiziert nach: [10]. ¹ *Problemorientierte Therapie: Behandlung der Splenomegalie und Anämie bei MF sowie weitere ‚Off-Label‘-Therapieansätze.* Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Der Therapiealgorithmus sieht zunächst eine Berechnung der unter Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Risikoscores vor, anhand dessen eine Einteilung in Patienten mit Niedrigrisiko oder Intermediärrisiko 1 und Patienten mit Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko erfolgt. Für asymptotische Patienten, d. h. ohne Splenomegalie- oder konstitutionelle Beschwerden, die mittels Risikoscore in ein niedriges oder das Intermediärrisiko 1 eingestuft werden, wird beobachtendes Abwarten („Watch & Wait“) empfohlen (Abbildung 3-4). Diese Patienten sind nicht vom o. g. Anwendungsgebiet von Momelotinib umfasst.

Patienten mit krankheitsbedingten Symptomen oder Splenomegalie ab einem Niedrigrisiko oder Intermediärrisiko 1 wird zu einer symptomatischen/palliativen Therapie geraten. Zur Therapie symptomatischer MF-Patienten werden die bestehenden JAKi Ruxolitinib und Fedratinib von der DGHO-Leitlinie empfohlen [10]. Darüber hinaus werden weitere Maßnahmen zur Behandlung der patientenindividuellen Begleiterkrankungen und Komplikationen ergriffen [10; 84]. Diese richten sich differenziert nach der vorliegenden Symptomatik und dem Risikoprofil. Dazu zählen u. a. die Behandlung von Anämie, Hyperproliferation, und Splenomegalie [10].

Als einzige potenziell kurative Therapieoption steht derzeit die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) zur Verfügung. Diese ist jedoch mit einem hohen Risiko verbunden und erfordert entsprechende Voraussetzungen seitens der Patienten – die Patienten

sollten ein biologisches Alter von etwa 70 Jahren nicht überschritten haben und sich in einem prognostisch schlechteren Stadium (Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko) befinden. Zudem muss ein passender Spender vorliegen. Andernfalls wird eine problemorientierte Therapie durchgeführt. Ebenfalls können Patienten mit Intermediärrisiko 1 als Kandidaten für eine alloSZT erwogen werden. Gemäß der Empfehlungen des European LeukemiaNet und der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) müssen diese eine refraktäre transfusionsabhängige Anämie oder >2% Blasten im peripheren Blut oder eine Hochrisikozytogenetik, eine ‚triple‘-negative MF oder eine *ASXL1*-Mutation aufweisen [10; 85].

Auch wenn die europäische Leitlinie aus dem Jahr 2018 nicht den derzeitigen Therapiestandard repräsentiert, wird analog zur DGHO-Leitlinie ein ähnlicher Therapiealgorithmus für die Behandlung der MF verfolgt. Dieser sieht ebenfalls die Einteilung der Patienten in Risikogruppen vor. Für symptomatische Patienten mit Splenomegalie der Risikogruppen Intermediärrisiko 1 bzw. Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko wird in der Erstlinie bzw. Zweitlinie auf die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung einzige JAKi-Behandlung Ruxolitinib abgestellt. Weitere Maßnahmen zur Behandlung der patientenindividuellen Begleiterkrankungen und Komplikationen, u. a. der Anämie, richten sich ebenso differenziert nach der vorliegenden Symptomatik, dem Toxizitätsprofil und dem Risikoprofil. Eine Empfehlung für eine alloSZT wird nur für höhergradige MF-Patienten, die vergleichbare Kriterien wie die o. g. vorweisen sollten, ausgesprochen [83].

Im Folgenden werden die Therapieoptionen im Rahmen der symptomatischen Behandlung, die sich primär aus den derzeit verfügbaren JAKi und den problemorientierten Therapien zusammensetzen, gemäß der DGHO näher ausgeführt.

Symptomatische Therapieoptionen

Die Wahl einer spezifischen Behandlung der MF sollte individuell auf die Risikogruppe, die Symptomatik sowie die Komorbiditäten eines Patienten abstellen (vgl. Therapiealgorithmus Abbildung 3-4) [10].

JAKi (Ruxolitinib und Fedratinib)

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 [10; 82].

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 [86; 87]. 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 [10; 88].

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 [88].

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 [89-92]. Bei einer klinisch relevanten Anämie (Hb <10 g/dl) zu Therapiebeginn wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen, die im weiteren Behandlungsverlauf gesteigert werden kann [10; 88; 93]. Die empfohlene Anfangsdosis von Ruxolitinib kann bei unzureichender Wirksamkeit und ausreichender Blutzellzahlen um maximal 5 mg zweimal täglich erhöht werden [88]. 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 [10; 88; 93].

Im Falle eines Therapieversagens oder von Unverträglichkeiten gegenüber Ruxolitinib existiert seit Februar 2021 mit Fedratinib ein zweiter in der Europäischen Union (EU) zugelassener JAKi im Anwendungsgebiet [94]. Bei Patienten, die vor der Anwendung von Fedratinib Ruxolitinib erhielten, muss dieses zur Verhinderung von Absetzreaktionen gemäß Fachinformation ausschleichend beendet werden [88; 94]. 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 $<1 \times 10^9/l$. Eine Dosisanpassung wird nahegelegt, wenn behandlungsbedingte hämatologische oder nichthämatologische Toxizitäten vorliegen [10; 94]. Zu den hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten zählen sowohl die Anämie \geq Grad drei mit angezeigter Transfusion (Hb <8 g/dl) als auch die Thrombozytopenie Grad drei oder vier und die Neutropenie Grad vier [94]. Als nicht-hämatologische Toxizitäten treten insbesondere häufig gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe) auf, weshalb zusätzlich eine geeignete prophylaktische antiemetische Therapie erfolgen sollte [10; 94; 95].

Weitere Strategien in der Zweitlinienbehandlung nach Ruxolitinib-Vorthherapie umfassen eine Dosisanpassung und/oder erneute Behandlung mit Ruxolitinib („Re-Challenge“) eine gewisse Zeit nach Therapieunterbrechung [96-98]. Daten aus der klinischen Praxis belegen, dass Ärzte zur symptomatischen Behandlung der MF – trotz vorliegender Toxizitäten – im Rahmen einer „Best available therapy“ häufig Ruxolitinib einsetzen [39].

Nutzen einer Therapieumstellung

Im Rahmen eines früheren Verfahrens wurde die Frage, ab welchem Zeitpunkt von einem Ruxolitinib-Versagen oder fehlenden Ansprechen auf Ruxolitinib auszugehen ist, aus klinischer Sicht erörtert. Gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib sollte die Behandlung nach sechs Monaten beendet werden, falls es bis dahin zu keiner Reduktion der Milzgröße oder

Verbesserung der Symptome gekommen ist [88]. 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]. In der klinischen Praxis erfolgt eine Therapieumstellung allerdings häufig schon früher, beispielsweise nach drei Monaten, wenn kein ausreichendes Ansprechen mit Ruxolitinib erreicht wird oder Unverträglichkeiten oder schwerwiegende Ereignisse auftreten [99]. Da eine Therapieumstellung damit auch zu einem früheren Zeitpunkt vorteilhaft sein kann, sollten die aus der Fachinformation von Ruxolitinib hervorgehenden sechs Monate als maximale Obergrenze für einen Therapieversuch gesehen werden. Eine Therapieumstellung sollte außerdem von weiteren Faktoren abhängig gemacht werden, da es keine formale Definition eines „JAKi-Versagens“ oder fehlenden Ansprechens gibt und die Krankheit bei den Patienten auf unterschiedliche Weise fortschreiten kann. Beispielsweise sollte bei der Beurteilung des Therapieerfolgs von Ruxolitinib nicht nur die Therapieresistenz oder das Ansprechen auf die Therapie bzw. der Verlust des ursprünglichen Ansprechens herangezogen werden, sondern auch das Auftreten von Zytopenien und der damit einhergehenden Dosisreduktionen, ein erhöhter Transfusionsbedarf und eine Verschlechterung der Lebensqualität [42]. Obwohl diese behandlungsbedingten Nebenwirkungen nicht unbedingt zu einem dauerhaften Abbruch der Therapie mit Ruxolitinib führen müssen, können alternative Wirkstoffe, wie Momelotinib, eine Vermeidung dieser Belastungen 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.

Limitationen einer Behandlung mit derzeit verfügbaren JAKi

Im Rahmen der Behandlung mit derzeit zugelassenen JAKi werden häufig hämatologische sowie nicht-hämatologische behandlungsbedingte Toxizitäten berichtet [88; 94]. Besonders die myelosuppressiven Eigenschaften von Ruxolitinib und Fedratinib tragen zur allgemeinen Belastung durch Zytopenien bei und schränken deren Behandlungserfolg ein [88; 94].

Eine bereits zu Therapiebeginn vorliegende Anämie erfordert gemäß Fachinformation eine niedrigere JAKi Startdosis [10; 88; 94], die wiederum mit einer verminderten Wirksamkeit, u. a. einem unzureichenden Milz- und Symptomansprechen [100] sowie einer deutlich reduzierten Wirksamkeit verbunden ist [101]. Zudem wird der Einsatz weiterer supportiver Therapien, besonders RBC-Transfusionen, erforderlich [10; 58]. Diese werden von zusätzlichen Belastungen und Risiken für die Patienten begleitet. Wie in Abschnitt 3.2.1, hinsichtlich der 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 [69; 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 [56; 73; 102]. 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 [89; 90; 103]. Etwa die Hälfte (45,2%) aller Patienten unter Ruxolitinib entwickelten eine Anämie Grad drei oder vier; 96,1% entwickelten eine Anämie jeglichen Grads [92]. Insgesamt 52% der MF-Patienten, die mit Fedratinib in der vorgesehenen Dosis behandelt wurden, entwickelten eine Anämie dritten Grades [94; 104]. 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 [88; 94]. Die Folge sind außerdem Dosisanpassungen, die wie weiter oben beschrieben mit einer verminderten Wirksamkeit und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung weiterer Toxizitäten einhergehen können [88; 94; 101]. So ist den Zulassungsstudien für Ruxolitinib zu entnehmen, dass 50% der Patienten die Therapie bereits nach drei Jahren abbrachen [105; 106]. Aus Harrison *et al.* geht zudem eine Abbruchrate für Ruxolitinib in Höhe von 72-73% nach 5 Jahren hervor [107].

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen ist die Anwendung von Ruxolitinib und Fedratinib zudem beschränkt auf Patienten mit einer Thrombozytenzahl über $50 \times 10^9/l$ [88; 94]. Somit sind nicht alle Patienten innerhalb des o. g. Anwendungsgebiets von den derzeit bestehenden Therapieoptionen umfasst.

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 im Rahmen der derzeit verfügbaren JAKi (z. B. 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; 94; 95; 108].

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 alloSZT und supportiv, unabhängig von der Verträglichkeit, herangezogen [10; 84].

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% gilt die Splenektomie als ultimative Behandlungsoption und wird von den Leitlinien somit nur sehr eingeschränkt empfohlen [10; 58]. Die Milzbestrahlung ist für Patienten mit erheblichen Symptomen und einer ausreichenden Thrombozytenzahl geeignet, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Begleiterkrankungen nicht für eine Splenektomie infrage kommen. Zudem ist sie in der Regel mit einem lediglich vorübergehenden positiven Effekt verbunden [34]. Bei fortschreitender Symptomatik bedarf es daher wiederholter Bestrahlung, die zu ausgeprägten und anhaltenden Zytopenien führen kann. Daher ist die Milzbestrahlung neben der Splenektomie selten die Behandlung der Wahl für eine Splenomegalie bei MF [10; 34; 109].

Behandlung der Anämie bei MF

Zur Behandlung einer therapiebedürftigen Anämie können MF-Patienten, 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 spricht sich die DGHO für Kortikosteroide als eine symptomatische Therapieoption aus, die bei einer zusätzlich vorhandenen Autoimmunhämolyse in Betracht gezogen werden sollten. Kortikosteroide werden jedoch nicht regelhaft eingesetzt und dienen nur zur Behandlung der Symptome [10].

Wie bereits weiter oben beschrieben, werden in der klinischen Praxis zudem RBC-Transfusionen zur Behandlung der Anämie eingesetzt [10; 84]. Für die meisten transfusionsabhängigen Patienten mit MF stellt die Unterstützung durch diese Transfusionen die einzige therapeutische Option dar [70]. Die Behandlung mittels RBC-Transfusionen wird nach Maßgabe des behandelnden Arztes anhand der klinischen Präsentation der Anämie durchgeführt [84].

Limitationen verfügbarer Therapieoptionen zur Behandlung der Anämie bei MF

Hinsichtlich der verfügbaren Behandlungsoptionen für die MF-bedingte Anämie ist die Evidenz nach derzeitigem Stand limitiert. Trotz konkreter Therapieempfehlungen aus den vorliegenden 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) [58]. Weiter ist bei Ansprechen auf Kortikosteroide mit einem lediglich vorübergehenden Effekt zu rechnen [10].

Wie in Abschnitt 3.2.1 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 Eisenchelatherapie nach Bedarf notwendig werden [69; 70].

Weitere „Off-Label“-Therapieansätze

Für Patienten mit MF, die hohe EPO-Werte ($EPO \geq 500$ U/l) aufweisen, verweisen sowohl internationale als auch nationale Leitlinien auf den Einsatz von alternativen Therapien, wie Danazol [10; 82]. Im Rahmen der deutschen Leitlinie der DGHO werden weitere off-Label-Therapien erwähnt (u. a. Interferon-Alpha [Pegyliertes Interferon α -2a, Peg-IFN α -2a] und Immunmodulatoren [Imide] wie Lenalidomid, Pomalidomid und Thalidomid). Aus der nationalen und internationalen NCCN-Leitlinie geht zusätzlich der Wirkstoff Luspatercept als eine Therapieoption zur Behandlung der MF-bedingten Anämie hervor [10; 82].

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 weiter oben ausgeführt, stellen die derzeit zugelassenen JAKi Ruxolitinib und Fedratinib den gegenwärtigen nationalen und internationalen Therapiestandard zur Behandlung der MF (PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF) dar [10; 82]. Obwohl gezeigt wurde, dass die Behandlung mit den beiden JAKi zu einer Verbesserung der Splenomegalie und weiterer Symptome führt [89; 92], wirken diese Substanzen myelosuppressiv [88-90; 94]. Zudem ist der Einsatz von Ruxolitinib und Fedratinib auf Patienten mit einer Thrombozytenzahl über $50 \times 10^9/l$ begrenzt [88; 94]. Die auftretenden hämatologischen Toxizitäten im Zusammenhang mit den derzeit verfügbaren JAKi erfordern häufig Dosisanpassungen, führen infolgedessen zu einer verminderten Wirksamkeit und verstärken die Notwendigkeit eines Einsatzes supportiver Maßnahmen (insb. RBC-Transfusionen).

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; 56; 73]. Eine Anämie bedeutet für nahezu alle Patienten im Laufe der Zeit die Abhängigkeit von RBC-Transfusionen, welche für die Patienten eine wesentliche Belastung darstellen. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität mit dem Ausmaß des RBC-Transfusionsbedarfs korreliert [73]. Hinsichtlich der RBC-Transfusionen ist zudem mit schwerwiegenden Komplikationen, Infektionen und Nebenwirkungen zu rechnen, wie z. B. mit Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität [70]. Häufige Transfusionsbesuche beim Arzt können zudem zu vermehrten Arbeitsausfällen, Gesundheitskosten und weiteren Beeinträchtigungen (u. a. Aufwand im Zusammenhang mit dem Arztbesuch) führen. Insgesamt führen MF-bedingte Zytopenien zu Einschränkungen in der Lebensqualität und einem kürzeren Gesamtüberleben für die Patienten - bei deutlich erhöhtem therapeutischem Aufwand und zusätzlichen Kosten.

Somit besteht ein hoher – nach wie vor ungedeckter – medizinischer Bedarf an neuen therapeutischen Optionen für Patienten im o. g. Anwendungsgebiet. Im Idealfall würde eine

Behandlung der MF eine wirksame Therapie in allen drei Hauptmerkmalen der MF gleichzeitig erreichen (Abbildung 3-2).

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 (Splénomegalie und konstitutionelle Symptome), sondern auch Anämieparameter erfolgreich adressiert. Damit geht das Wirkprofil von Momelotinib über das der beiden bereits zugelassenen JAK-Inhibitoren hinaus.

Präklinische Studien (z. B. Ashoff *et al.*) haben gezeigt, dass Momelotinib die Anämie verbessert und die Transfusionsbedürftigkeit senkt. Dies wird auf die Verringerung der ACVR1-vermittelte Hepcidin-Produktion und die damit verbundene Verbesserung der Eisenhomöostase zurückgeführt [60]. 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 [110].

Unter Momelotinib ist damit – bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Thrombozytenzahl – der wichtigste ungedeckte medizinische Bedarf in der MF-Population adressiert [110; 111].

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].

Durch den spezifischen dualen Wirkmechanismus erreicht eine Therapie mit Momelotinib bei Patienten mit MF eine positive Beeinflussung der zentralen klinischen Herausforderungen: Anämie, Splénomegalie sowie zahlreiche konstitutionelle Symptome [15; 16; 43]. Daraus ergeben sich klinisch relevante Vorteile gegenüber den derzeit verfügbaren JAKi, die aufgrund ihrer myelosuppressiven Eigenschaften ggf. zur Verschlechterung Zytopenie-bedingter Symptome führen können [15; 16; 112; 113]. Momelotinib kann unabhängig von der Thrombozytenzahl und somit auch für besonders schwer Betroffene oder Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ohne derzeit adäquate Therapiemöglichkeiten eingesetzt werden [1].

Fazit

Nachteile bei der Behandlung mit bestehenden JAKi stellen das häufige Auftreten hämatologischer sowie nicht-hämatologischer behandlungsbedingter Toxizitäten und eine damit einhergehende Notwendigkeit zur Dosisanpassung und dadurch verminderte Wirksamkeit dar. Mit Momelotinib steht den erkrankten Patienten erstmals ein JAKi zur Verfügung, der zusätzlich zur Verringerung der Splénomegalie und der MF-bedingten Symptomatik auch eine therapeutische Wirkung hinsichtlich einer Verbesserung der

Anämieparameter zeigt. Besonders relevant ist, dass die therapeutischen Effekte unabhängig von der Thrombozytenzahl erzielt wurden. 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. Da unter der Behandlung mit Momelotinib höhere Transfusionsunabhängigkeits-Raten erzielt wurden, ist dieser Wirkstoff eine gute Behandlungsoption, die zudem das Potenzial hat, die durch den Patienten wahrgenommene Krankheitslast effektiv zu verbessern.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. 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 (z. B. 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 bzw. 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 Kapitel 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 [114]. 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 (Ruxolitinib vorbehandelt) in der GKV [115]. Im Rahmen des Dossiers wird eine Versorgungsforschungsanalyse zur Abschätzung der Prävalenz der MF in Deutschland aus dem Jahr 2020 mit 6.629 Patienten 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 [116].

Um aktuelle Informationen zur Prävalenz und Inzidenz der MF zu erhalten, wurde speziell für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier eine zusätzliche Analyse von Krankenkassendaten in Auftrag gegeben. 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 08.01.2024 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 3 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)	Erhebungs- zeitraum	Datenbasis	Diagnose- kriterium	Inzidenzrate PMF ^a	Inzidenzrate sonstige MPN ^a
Neuser <i>et al.</i> (2023) [7]	2017 bis 2019	Registerdaten des ZfKD-Registers	ICD-10- GM Code	PMF (D47.4)^b: 0,68 (Männer); 0,46 (Frauen)	PV (D45)^b: 0,74 (Männer); 0,57 (Frauen) ET (D47.3)^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	PMF (D47.4)^b: 0,6 (Männer); 0,4 (Frauen)	PV (D45)^b: 0,9 (Männer); 0,6 (Frauen) ET (D47.3)^b: 0,7 (Männer); 0,8 (Frauen)
Rohrbacher <i>et al.</i> (2008) [117]	1998 bis 2000	Daten aus hämato- onkologischen Zentren und Kliniken	WHO- Kriterien	PMF: 0,27	PV: 0,68 ET: 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:

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 PMF (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 PMF auf Grundlage des krankheitsspezifischen ICD-10-GM Codes dargestellt: die altersstandardisierte Inzidenzrate für die PMF (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 [117]. In einer prospektiven Kohortenstudie wurden Patientendaten aus 37 hämato-onkologischen 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 PMF in Bezug auf das o. g. Anwendungsgebiet identifiziert werden. Darunter finden sich ausschließlich epidemiologische Maßzahlen zur Erkrankungsinzidenz. Angaben zur Erkrankungsprävalenz konnten nicht ermittelt werden. 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 Querschnittstudie 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 [118].

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 [119; 120]. 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 [118].

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 [119; 120]. 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 [118].

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

	Definition
Breite Kohorte	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit MF (ICD-10-GM: D47.4^a, D47.1^b, C94.6^c) zwischen 2010 und 2021
Szenario 2	Teil der Breiten Kohorte: <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine stationäre/bestätigte ambulante Diagnose der ICD-10 GM D47.4 im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis Dezember 2021 • keine dokumentierte Diagnose des ICD-10-GM D47.1^b, C94.6^c nach der letzten dokumentierten MF-Diagnose (ICD-10-GM: D47.4^a)
a: Osteomyelofibrose b: Chronische myeloproliferative Krankheit c: Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [118]	

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 [44; 47-51].

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"> JAKi-naiv zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit JAKi 1L-JAKi-Behandlung mit Ruxolitinib oder Fedratinib im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021 (Therapiestart kann vor 2021 liegen)^a Mindestens eine Verschreibung/stationäre Verabreichung einer Anämiebehandlung^b vor oder während einer 1L-JAKi-Behandlung und im Zeitraum 01.07.2020 bis 31.12.2021
2L+ MF-Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> JAKi vorbehandelt zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit JAKi^a 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) Mindestens eine Verschreibung/stationäre Verabreichung einer Anämiebehandlung^b vor oder während einer 2L-Behandlung und MF-Behandlung im Zeitraum vom 01.07.2020 bis 31.12.2021
<p>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</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [118]</p>	

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 Behandlungsstaus, 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 [118]. Die Altersstandardisierung und die Hochrechnung erfolgte gemäß der beschriebenen Methodik nach Roessler *et al.* (2020) [121] und Kreuter *et al.* (2022) [122].

Ergebnisse der Kassendatenanalyse

Im Folgenden werden die für die Herleitung der Zielpopulation von Momelotinib relevanten Ergebnisse der AOK-Kassendatenanalyse dargestellt [119; 120]. 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 3-5 dargestellt.

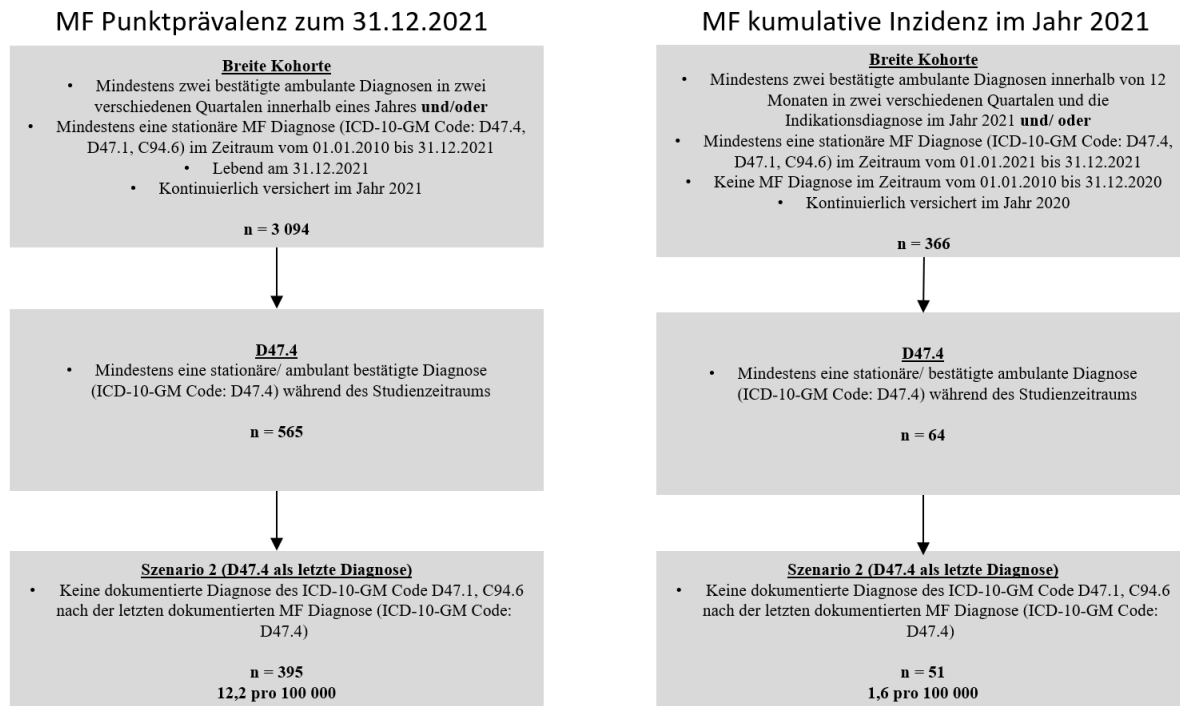


Abbildung 3-5: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Punktprävalenz und kumulativen Inzidenz für Szenario 2 im Jahr 2021.

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
Szenario 2^a	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 3-6 veranschaulicht.

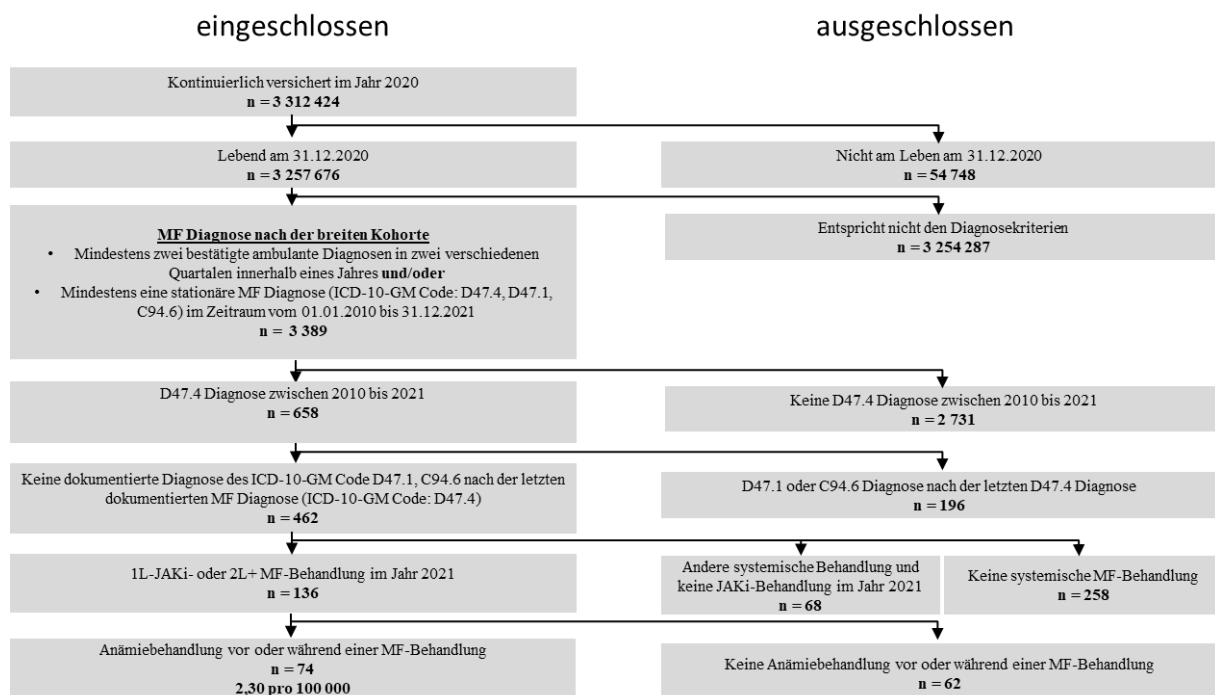


Abbildung 3-6: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Periodenprävalenz für das Jahr 2021 (1L-JAKi und/oder 2L+ MF-Behandlung Kohorte).

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 3-6). 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 3-7 dargestellt.

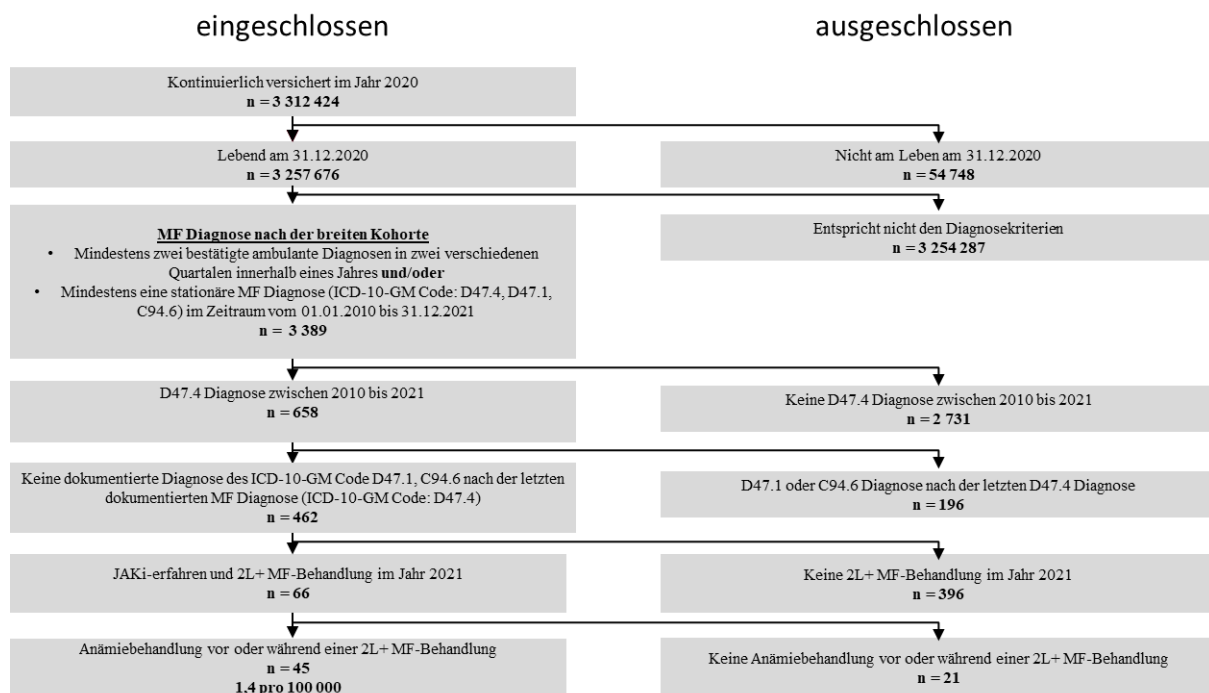


Abbildung 3-7: Patientenfluss in der Kassendatenanalyse zur Ermittlung der Periodenprävalenz für das Jahr 2021 (JAKi-vorbehandelt und 2L+ MF-Behandlung Kohorte)

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 3-7). 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 ^a
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 [118].

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 verschiedenen 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 kein wesentlicher Rückgang aufgrund von Sterblichkeit zu erwarten [118]. 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 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 – dahingegen 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^a	---	8,0 ^b	11,8 ^b
Resultierende Spanne: 8,0-11,8			
Inzidenz^a	---	---	1,5 ^b
PMF^a	0,27-1,14 ^c	---	---
Resultierende Spanne: 0,27-1,5			
a: Angaben pro 100.000 b: Angabe umfasst alle Subtypen gemäß Anwendungsgebiet (PMF, Post-PV-MF, Post-ET-MF) c: Obergrenze ergibt sich aus der Summe der geschlechtsspezifischen Angaben der Referenz Neuser <i>et al.</i> (2023) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [7; 116; 117]			

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

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu 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 3-7 vorgenommenen Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet auf Basis der Prävalenz und Bevölkerungsentwicklung in Deutschland wider.

Tabelle 3-7: Prognostizierte 5-Jahres-Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

5-Jahres-Prognose	Bezugsjahr	Anzahl (N) ¹		Anteil (%)	
		Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze
2024					
Gesamtbevölkerung in Deutschland ²	84.475.500				
Patienten in Subpopulation A (JAKi-naiv)		376	644	0,0004	0,0008
Patienten in Subpopulation B (RUX-vorb.)		278	848	0,0003	0,0010
2029					
Gesamtbevölkerung in Deutschland ²	85.055.900				
Patienten in Subpopulation A (JAKi-naiv)	---	378	648	0,0004	0,0008
Patienten in Subpopulation B (RUX-vorb.)	---	280	853	0,0003	0,0010
Keine wesentlichen Änderungen innerhalb der nächsten 5 Jahre in der Zielpopulation (Subpopulation A + B)					
1: Patientenzahlen aufgerundet. 2: Statistisches Bundesamt (DESTATIS 2023) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [123]					

Eine Schätzung aller in Deutschland lebenden Patienten im Anwendungsgebiet (Tabelle 3-8 im folgenden Abschnitt 3.2.4) entspricht für das Bezugsjahr 2023 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=84.475.500). Somit kann auf Basis der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung für Deutschland [123] – bei gleichbleibender Inzidenz- bzw. Prävalenzrate – keine nennenswerte Veränderung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet innerhalb der nächsten fünf Jahre angenommen werden (Tabelle 3-7).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Momelotinib Subpopulation A (JAKi-naiv)	428 – 735	375 – 643
Momelotinib Subpopulation B (RUX-vorb.)	318 – 969	278 – 847
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

Tabelle 3-9 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 [124].

Tabelle 3-9: Zusammenfassung der Herleitung der Subpopulationen A und B von Momelotinib

Berechnungsschritte	Anteil (%)		Anzahl (N) ¹	
	Gesamtbevölkerung in Deutschland 2022	100		84.242.200
Versicherte in der GKV 2022	87,4		73.629.888	
Ausgangsbasis				
Prävalenz der PMF & Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland	8-11,8		6.740-9.941	
Inzidenz der symptomatischen PMF& Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland ²	---		302-373	
	Subpopulation A JAKi-naiv		Subpopulation B Ruxolitinib- vorbehandelt	
	Anteil (%)	Anzahl (N)¹	Anteil (%)	Anzahl (N)¹
Prävalente symptomatische Patienten ohne JAKi-Behandlung ³	14,72	993-1.464	---	---
Inzidenz der symptomatischen PMF & Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland ²	---	302-373	---	---
Prävalente symptomatische Patienten mit Wechsel von 1L-JAKi- zu 2L+ MF-Behandlung ³	---	---	14,29	963-1.421
Summe der Patienten mit symptomatischer PMF & Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland in der Zielpopulation	1.295-1.837		963-1.421	
PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF-Patienten mit moderater bis schwerer Anämie ^{3, 4, 5}	33-40	428-735	33-68,18	318-969
Patienten in der GKV-Zielpopulation (87,4%)	375-643		278-847	
<p>1: Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet. 2: Eigene Berechnungen. Datenbasis Neuser <i>et al.</i> (2023) 3: Datenbasis: AOK Plus (Cytel 2023) 4: Angaben gem. Komrokji <i>et al.</i> (2015) 5: Angaben gem. Mead <i>et al.</i> (2022)</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [7; 12; 125; 126]</p>				

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 2022 gemäß Statistischem Bundesamt. Demnach lebten im Jahr 2022 84.242.200 Personen in der Bundesrepublik Deutschland [123].

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 [116]. 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 **6.740 bis 9.941 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 3-10 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 2023 und der Prävalenz aus dem Jahr 2022 (Tabelle 3-9). Um eine Doppelzählung der Patienten zu vermeiden, wurden die absoluten Zahlen mit unterschiedlichen Bezugsjahren berechnet.

Tabelle 3-10: Herleitung der Subpopulation A: JAKi-naive Patienten

JAKi-naive Patienten	Untergrenze		Obergrenze	
	Anteil (%)	Anzahl (N) ¹	Anteil (%)	Anzahl (N) ¹
Prävalente Patienten mit PMF& Post-PV- und Post-ET-MF	---	6.740	---	9.941
davon mit Behandlung (=symptomatisch), aber keine JAKi-Behandlung im Bezugsjahr ²	14,72	993	14,72	1.464
Neue Fälle symptomatischer PMF& Post-PV- und Post-ET-MF in 2023 ³	---	302	---	373
Patienten mit symptomatischer PMF & Post-PV- und Post-ET-MF in Zielpopulation Subpopulation A	---	1.295	---	1.837
davon mit moderater bis schwerer Anämie ^{4,5}	33	428	40	735
davon in GKV	87,40	375	87,40	643
Zielpopulation (Subpopulation A): 375 – 643 Patienten				
1: Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet. 2: Datenbasis: AOK Plus (Cytel 2023) 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; 126]				

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

Prävalente symptomatische Patienten ohne JAKi-Behandlung

6.740 bis 9.941 prävalente Patienten mit PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF aus dem Jahr 2022 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 **993 bis 1.464** 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 2023 als JAKi-naiv, da zum Diagnosezeitpunkt noch keine Behandlung stattgefunden haben kann.

Als Grundlage wird die Publikation von Neuser *et al.* (2023) herangezogen [7]. Im ersten Schritt werden absolute Patientenzahlen für die PMF, PV und ET für die deutsche Allgemeinbevölkerung berechnet. Unter Anwendung der deutschen Gesamtbevölkerung von 84.475.500 Personen im Jahr 2023 mit 41.556.200 Männer und 42.919.300 Frauen [123] und der berichteten Inzidenzen ergeben sich 481 Neuerkrankungen für PMF, 553 für PV und 763 für ET (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Inzidenz der PMF, PV und ET in Deutschland getrennt nach Geschlecht

Inzidenz	PMF (D47.4)		PV (D45)		ET (D47.3)	
	Rate ¹	Anzahl (N) ²	Rate ¹	Anzahl (N) ²	Rate ¹	Anzahl (N) ²
Männer	0,68	283	0,74	308	0,77	320
Frauen	0,46	198	0,57	245	1,03	443
Gesamt	---	481	---	553	---	763

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 91 Post-ET-MF-Neuerkrankungen im Jahr 2023.

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 224 bis 259 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 3-12 fasst die Herleitung der Inzidenz für Patienten mit symptomatischer PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-12: Herleitung der Inzidenz der symptomatischen PMF sowie Post-PV- und Post-ET-MF in Deutschland für das Jahr 2023

Inzidenz	Untergrenze		Obergrenze	
	Anteil (%)	Anzahl (N) ³	Anteil (%)	Anzahl (N) ³
Bezugsjahr 2023				
MF-Form				
PMF⁴	---	481	---	481
davon symptomatisch ^{1,2}	46,5	224	53,8	259
Post-PV- und Post-ET-MF				
PV⁴	---	553	---	553
davon Post-PV-MF ¹	13,4	75	13,4	75
davon symptomatisch ^{1,2}	46,5	35	66,7	51
ET⁴	---	763	---	763
davon Post-ET-MF ¹	11,9	91	11,9	91
davon symptomatisch ^{1,2}	46,5	43	68,4	63

Inzidenz	Untergrenze		Obergrenze	
	Anteil (%)	Anzahl (N) ³	Anteil (%)	Anzahl (N) ³
Bezugsjahr 2023				
MF-Form				
Patienten mit symptomatischer PMF & Post-PV und Post-ET-MF	---	302	---	373

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 **302 bis 373 symptomatischen PMF- sowie Post-PV- und Post-ET-MF-Neuerkrankungen** als Teil der Subpopulation A von Momelotinib.

Zusammen mit den **993 bis 1.464 prävalenten Patienten** können damit für die Subpopulation A **1.295 bis 1.837** 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 mg/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 [126]. Pacritinib ist ein JAKi, der in der EU nur bei rheumatoider Arthritis, atopischer Dermatitis, Alopecia areata sowie bei juveniler idiopathischer Arthritis zugelassen ist [127]. 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 [126].

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 **428 bis 735** 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 2022 lebten laut statistischem Bundesamt 84.242.200 Personen in Deutschland. Laut GKV-Jahresdurchschnitt 2022 waren im selben Jahr 73.629.888 (d. h. ein Anteil von 87,4%) gesetzlich krankenversichert. Unter Anwendung dieses Anteils kann in der GKV-Zielpopulation (Subpopulation A) eine Patientenspanne von **375 bis 643** symptomatischen PMF oder 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 worden und somit vorbehandelt sind. Die nachfolgende Tabelle 3-13 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 3-13: Herleitung der Subpopulation B: Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten	Untergrenze		Obergrenze	
	Anteil (%)	Anzahl (N) ¹	Anteil (%)	Anzahl (N) ¹
Prävalente Patienten mit symptomatischer PMF & Post-PV- und Post-ET-MF	---	6.740	---	9.941
davon mit Wechsel von First Line Ruxolitinib-Behandlung (vorbehandelt) und 2L+ MF-Behandlung (=symptomatisch) im Bezugsjahr ²	14,29	963	14,29	1.421
Patienten mit symptomatischer PMF & Post-PV- und Post-ET-MF in Zielpopulation Subpopulation B	---	963	---	1.421
davon mit moderater bis schwerer Anämie ^{2,3}	33	318	68,18	969
davon in GKV	87,40	278	87,40	847
Zielpopulation (Subpopulation B): 278 – 847 Patienten				
<p>1: Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet. 2: Datenbasis: AOK Plus (Cytel 2023) 3: Angaben gem. Mead et al. (2022)</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Referenzen: [12]</p>				

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 **6.740 bis 9.941** 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 **963 bis 1.421** 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 angegeben wird, dass 33% der PMF sowie Post-PV-MF und Post-ET-MF-Patienten 4 Wochen nach der Diagnosestellung einen Hb-Wert <10 mg/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 **318 bis 969** 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 2022 lebten laut statistischem Bundesamt 84.242.200 Personen in Deutschland. Laut GKV-Jahresdurchschnitt 2022 waren im selben Jahr 73.629.888 (d. h. ein Anteil von 87,4%) gesetzlich krankenversichert. Unter Anwendung dieses Anteils ergibt sich in der GKV-Zielpopulation (Subpopulation B) eine Patientenspanne von **278 bis 847** symptomatischen PMF oder Post-PV-MF bzw. Post-ET-MF-Patienten, die an einer moderaten bis schweren Anämie leiden und Ruxolitinib-vorbehandelt sind.

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 ggf. 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	375-643
Momelotinib	Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die Ruxolitinib-vorbehandelt sind	beträchtlich	278-847
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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 bzw. 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 (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. 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 bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. 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 3.2.3 wurde zur Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen der Erkrankung am 08.01.2024 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 präsentierten, 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	08.01.2024	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	german*	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Polycythemia Vera"[Mesh] OR "Thrombocythemia, Essential"[Mesh]	14733
#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])	12873
#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])	4140
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	22412
#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]))	3323314
#7	#5 AND #6	1970
#8	(#5 AND #6) AND german*	189

Abbildung 3-8 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 1.970 Treffer (Tabelle 3-15). Nach Einschränkung auf Publikationen, die sich ausschließlich auf Deutschland beziehen, reduzierte sich die Anzahl der Treffer auf 189. Die Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte die Anzahl der Treffer auf 20. Zusammen mit 15 Publikation aus der Handsuche ergaben sich insgesamt 35 Publikationen, die anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen wurden. Dabei wurden weitere 32 Publikationen ausgeschlossen. Somit erfüllten 3 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.

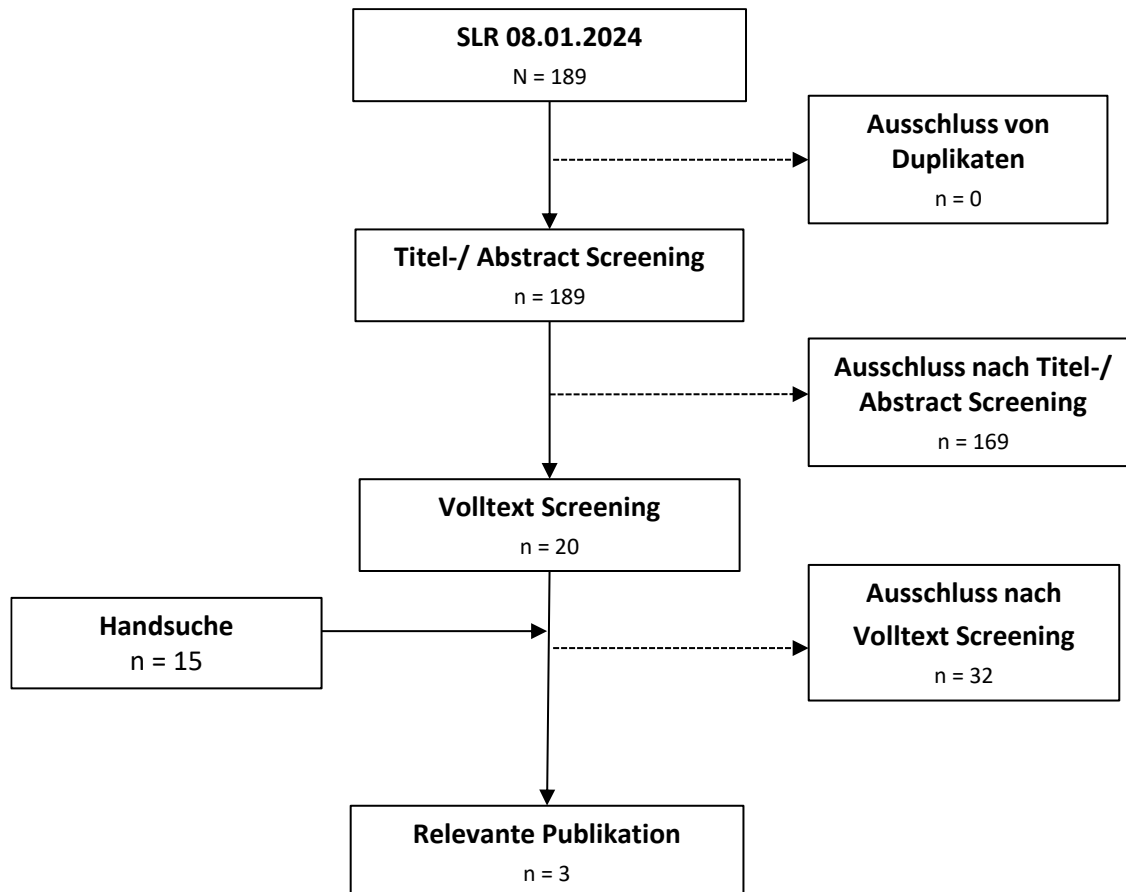


Abbildung 3-8: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie der PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Angaben zur Bevölkerung in Deutschland erfolgten gemäß Statistischem Bundesamt [123]. Die Anzahl GKV-Versicherter wurde der GKV-Statistik KM1/14 entnommen [128].

Alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation finden sich in einer Excel-Tabelle [124].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle *Quellen* (z. B. *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 (z. B. *Vancouver* oder *Harvard*). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. Fachinformation Omjjara (Momelotinib) - Stand: 01/2024.
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. *OncImmunity*, 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., Baerlocher G.M., Döhner K., Gisslinger H., Koschmieder S., Petrides P.E. & Lengfelder E. 2023. Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF). Stand: Dezember 2023. *Onkopedia*.
 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. & Somerville, T. C. P. 2022. A retrospective real-world study of the current treatment pathways for myelofibrosis in the United Kingdom: the REALISM UK study. *Therapeutic Advances in Hematology*, 13, 20406207221084487.

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., Gerds, A. T., Vannucchi, A. M., Al-Ali, H. K., Lavie, D., Kuykendall, A. T., Grosicki, S., Iurlo, A., Goh, Y. T., Lazaroiu, M. C., 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. Momelotinib 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. 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.
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 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.
17. Mesa, R., Oh, S. T., Gerds, 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 Momelotinib. *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., Dehesi, S., Donahue, R., Klencke, B. J. & Verstovsek, S. 2023. Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies. *Cancer medicine*, 12, 10612-24.
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., Piccoro, 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., Kremyanskaya, 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., Kremyanskaya, 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., Lazaroiu, 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 2020. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, AWMF Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar 2020.
45. World Health Organization (WHO) 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
46. National Cancer Institute (NCI) 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: Sutimlimab. Stand: 03. April 2023.
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) Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankheit, Monotherapie oder Kombination mit Hydroxycarbamid, ≥ 12 Jahre). Stand: 03. November 2022.
50. 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. Stand: 15. August 2022.
51. 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.
52. Global Blood Therapeutics Germany GmbH 2022. Modul 4 A - Voxelotor (Oxbryta®).
53. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2022. Modul 4 A - Sutimlimab (Enjaymo®).
54. Passamonti, F., Harrison, C. N., Mesa, R. A., Kiladjan, J.-J., Vannucchi, A. M. & Verstovsek, S. 2022. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 180, 103862.
55. Barraco, D., Elala, Y. C., Lasho, T. L., Begna, K. H., Gangat, N., Finke, C., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., Pardani, 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.

56. 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.
57. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report Momelotinib.
58. Naymagon, L. & Mascarenhas, J. 2017. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. *HemaSphere*, 1, e1.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Ganz, T. 2013. Systemic iron homeostasis. *Physiological reviews*, 93, 1721-41.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Masarova, L., Alhurairi, 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.
69. Brittenham, G. M. 2011. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *The New England journal of medicine*, 364, 146-56.
70. Fleming, R. E. & Ponka, P. 2012. Iron overload in human disease. *The New England journal of medicine*, 366, 348-59.
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. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Gangat, N., Caramazza, D., Vaidya, R., George, G., Begna, K., Schwager, S., Van Dyke, D., Hanson, C., Wu, W., Pardani, 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.

77. 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.
78. 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.
79. Passamonti, F., Giorgino, T., Mora, B., Guglielmelli, P., Rumi, E., Maffioli, M., Rambaldi, A., Caramella, M., Komrokji, R., Gotlib, J., Kiladjan, 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.
80. DeAngelo, D. 2017. Diagnosis/Risk Classification for Primary Myelofibrosis. Stand: 24.07.2017. <https://www.targetedonc.com/view/diagnosis-risk-classification-for-primary-myelofibrosis>.
81. Tefferi, A., Mudireddy, M., Mannelli, F., Begna, K. H., Patnaik, M. M., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., Gangat, N., Yogarajah, M., De Stefano, V., Passamonti, F., Rosti, V., Finazzi, M. C., Rambaldi, A., Bosi, A., Guglielmelli, P., Pardanani, A. & Vannucchi, A. M. 2018b. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. *Leukemia*, 32, 1200-10.
82. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloproliferative Neoplasms. Version 3.2023 — October 25, 2023.
83. Barbui, T., Tefferi, A., Vannucchi, A. M., Passamonti, F., Silver, R. T., Hoffman, R., Verstovsek, S., Mesa, R., Kiladjan, 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. Kröger, N. M., Deeg, J. H., Olavarria, E., Niederwieser, D., Bacigalupo, A., Barbui, T., Rambaldi, A., Mesa, R., Tefferi, A., Griesshammer, M., Gupta, V., Harrison, C., Alchalby, H., Vannucchi, A. M., Cervantes, F., Robin, M., Ditschkowski, M., Fauble, V., McLornan, D., Ballen, K., Popat, U. R., Passamonti, F., Rondelli, D. & Barosi, G. 2015. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*, 29, 2126-33.
86. Vainchenker, W. & Kralovics, R. 2017. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 129, 667-79.
87. Bose, P. & Verstovsek, S. 2020. JAK Inhibition for the Treatment of Myelofibrosis: Limitations and Future Perspectives. *HemaSphere*, 4, e424.
88. Novartis Europharm Limited 2022. Fachinformation Jakavi® Tabletten, Stand: April 2022.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) 2023. Fachinformation Inrebic® 100 mg Hartkapseln, Stand: Februar 2023.

95. Talpaz, M. & Kiladjian, J.-J. 2021. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia*, 35, 1-17.
96. 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.
97. 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.
98. Gerds, A., Su, D., Martynova, A., Pannell, B., Mukherjee, S., O'Neill, C., Sekeres, M. & O'Connell, C. 2018. Ruxolitinib Rechallenge Can Improve Constitutional Symptoms and Splenomegaly in Patients With Myelofibrosis: A Case Series. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 18, e463-e8.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Fedratinib D-650.
100. 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.
101. 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.
102. Asher, S., McLornan, D. P. & Harrison, C. N. 2020. Current and future therapies for myelofibrosis. *Blood reviews*, 42, 100715.
103. 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.

104. Waksal, J. A., Tremblay, D. & Mascarenhas, J. 2021. Clinical Utility of Fedratinib in Myelofibrosis. *OncoTargets and therapy*, 14, 4509-21.
105. 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.
106. 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.
107. Harrison, C. N., Schaap, N. & Mesa, R. A. 2020. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Annals of hematology*, 99, 1177-91.
108. 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., Kuliczowski, 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.
109. 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.
110. Gilead Sciences Inc. 2018. A Phase 2, Open-label, Translational Biology Study of Momelotinib in Transfusion-Dependent Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF).
111. Verstovsek, S., Mesa, R., Gupta, V., Lavie, D., Dubruille, V., Cambier, N., Platzbecker, U., Hus, M., Xicoy, B., Oh, S. T., Kiladjian, J. J., Vannucchi, A. M., Gerds, A., Egyed, M., Mayer, J., Sacha, T., Kawashima, J., Morris, M., Huang, M. & Harrison, C. 2023. Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Blood advances*, 7, 3582-91.
112. 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.

113. 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.
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII. Ruxolitinib.
115. 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)
116. Celgene GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fedratinib (Inrebic®). Modul 3 A.
117. 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.
118. Cytel 2023. Epidemiology and Current Treatment of Myelofibrosis in Germany. An Analysis of Claims Data from a German Sickness Fund. Study Report.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2).

124. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. Excel-Tabelle zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.
125. Cytel 2023. Epidemiology and Treatment Patterns of Myelofibrosis in Germany. A Retrospective Study Based on German Claims Data. Phase Ib – Results.
126. 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.
127. Eli Lilly Nederland B.V. 2017. Fachinformation Olumiant (Pacritinib) - Stand: Oktober 2023.
128. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) 2023. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13. (Stand: 21. März 2023).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. 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 bzw. 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, z. B. 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, z. B. 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, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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 (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
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, kontinuierlich (1 Tablette á 200 mg)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für Momelotinib wird keine zVT bestimmt				
<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>				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Das zu bewertende Arzneimittel Momelotinib ist zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der zur Zulassung eingereichten Studien basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb im Folgenden ausschließlich Angaben für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt sind [1].

Momelotinib ist zugelassen für die Behandlung 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].

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Momelotinib entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Momelotinib sieht eine kontinuierliche tägliche Einnahme von 200 mg (1 Tablette á 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 [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
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, kontinuierlich (1 Tablette á 200 mg)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Für Momelotinib wird keine zVT bestimmt.			
<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>			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch 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 (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
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	200 mg 1 x täglich (1 Tablette á 200 mg)	200 mg x 365 Behandlungstage/ Jahr=73.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für Momelotinib wird keine zVT bestimmt.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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) [2].

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. 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 (z.B. 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Momelotinib (200 mg; 30 Stück) Filmtabletten	5.936,41 € (PZN: 18770916)	5.598,67 € [2,00 € ¹ ; 335,74 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Für Momelotinib wird keine zVT bestimmt.		
1: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V 2: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Die Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe[®] mit Stand vom 15.02.2024 entnommen [3].

Die Angaben der Kosten pro Packung des AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-6 errechnet worden:

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Momelotinib beträgt der AVP 5.936,41 € pro Packung inklusive 19% Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Form des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie des Herstellerabschlags in Höhe von 7% gemäß § 130a Abs. 1 SGB V abgezogen.

- Apothekenverkaufspreis für Momelotinib = 5.936,41 €
 - Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 2,00 €
 - Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 335,74 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 5.598,67 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für Momelotinib wird keine zVT bestimmt.				
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.

Die Zielpopulation von Momelotinib sind erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome und moderater bis schwerer Anämie bei PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. 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 [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt..	

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

In der Fachinformation von Momelotinib wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert [2].

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 bzw. 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Für Momelotinib wird keine zVT bestimmt.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten 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 bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern 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. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
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.	68.117,15 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	68.117,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Für Momelotinib wird keine zVT bestimmt.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

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 Anwendungsgebiets, 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. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulante 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 [4; 5]. Obwohl gezeigt wurde, dass die Behandlung mit den beiden JAKi zu einer Verbesserung der Splenomegalie und weiterer Symptome führt [6; 7], wirken diese Substanzen myelosuppressiv [6; 8-10]. Zudem ist der Einsatz von Ruxolitinib und Fedratinib auf Patienten mit einer Thrombozytenzahl über $50 \times 10^9/l$ begrenzt [9; 10]. 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 [11-13].

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 [14-19]. Eine Anämie kann sowohl als Folge des Fortschreitens der Erkrankung als auch der zur Behandlung der MF eingesetzten Medikamente auftreten [14-17].

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 [19-21]. Daraus ergeben sich klinisch relevante Vorteile gegenüber den derzeit verfügbaren JAKi, die aufgrund ihrer myelosuppressiven Eigenschaften ggf. zur Verschlechterung Zytopenie-bedingter Symptome führen können [20-23]. Momelotinib kann unabhängig von der Thrombozytenzahl und somit auch für besonders schwer Betroffene oder Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ohne bestehende adäquate Therapiemöglichkeiten eingesetzt werden [2]. 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 [17; 24], die vorrangig ambulant versorgt wird. Die MF ist von einer biologischen und klinischen Heterogenität geprägt, weshalb sie einen individuellen Krankheitsverlauf aufweist [4]. 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 [2]:

- 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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. 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 bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. 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 [25].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023.
2. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. Fachinformation Omjjara (Momelotinib) - Stand: 01/2024.
3. Lauer-Fischer GmbH 2024. LAUER-TAXE® Online 4.0 - Stand: 15.02.2024.
4. Griesshammer M., Baerlocher G.M., Döhner K., Gisslinger H., Koschmieder S., Petrides P.E. & Lengfelder E. 2023. Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF). Stand: Dezember 2023. *Onkopedia*.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloproliferative Neoplasms. Version 3.2023 — October 25, 2023.
6. Harrison, C., Kiladjan, 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.
7. 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.
8. Harrison, C. N., Vannucchi, A. M., Kiladjan, 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.

9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) 2023. Fachinformation Inrebic® 100 mg Hartkapseln, Stand: Februar 2023.
10. Novartis Europharm Limited 2022. Fachinformation Jakavi® Tabletten, Stand: April 2022.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Bose, P. & Verstovsek, S. 2018. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Current hematologic malignancy reports*, 13, 164-72.
15. 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.
16. Scherber, R. M. & Mesa, R. A. 2020. Management of challenging myelofibrosis after JAK inhibitor failure and/or progression. *Blood reviews*, 42, 100716.
17. 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.
18. Vachhani, P., Verstovsek, S. & Bose, P. 2023. Cytopenic myelofibrosis: prevalence, relevance, and treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24, 901-12.
19. 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.
20. 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.

21. Mesa, R. A., Kiladjan, 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. 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 (Abschnittangaben 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

Hämatologische Toxizitäten		
Thrombozytopenie		Dosisanpassung^a
Ausgangswert Thrombozytenzahl	Thrombozytenzahl	
≥100×10 ⁹ /l	20×10 ⁹ /l bis <50×10 ⁹ /l	Tägliche Dosis um 50 mg gegenüber der zuletzt verabreichten Dosis reduzieren.
	<20×10 ⁹ /l	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf 50×10 ⁹ /l ansteigt. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
≥50×10 ⁹ /l bis <100×10 ⁹ /l	<20×10 ⁹ /l	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf 50×10 ⁹ /l ansteigt. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
<50×10 ⁹ /l	<20×10 ⁹ /l	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf den Ausgangswert ansteigt. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
Neutropenie		Dosisanpassung^a
ANC <0,5×10 ⁹ /l		Behandlung unterbrechen, bis eine absolute Neutrophilenzahl von ANC ≥0,75×10 ⁹ /l erreicht ist. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
Nicht-hämatologische Toxizitäten		
Lebertoxizität (sofern keine anderen offensichtlichen Ursachen vorliegen)		Dosisanpassung^a
ALT und/oder AST >5×ULN (oder >5×Ausgangswert, wenn der Ausgangswert außerhalb des Normbereichs ist) und/oder Gesamtbilirubin >2×ULN (oder >2×Ausgangswert, wenn der Ausgangswert außerhalb des Normbereichs ist)		Behandlung unterbrechen, bis AST und ALT ≤2×ULN oder der Ausgangswert und Gesamtbilirubin ≤1,5×ULN oder der Ausgangswert erreicht wird. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b . Bei erneutem Auftreten von ALT- oder AST-Erhöhungen >5×ULN Omjjara dauerhaft absetzen.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten		Dosisanpassung^a
≥Grad 3 ^c ≥Grad 2 ^c Blutungen		Behandlung unterbrechen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger (oder Ausgangswert) zurückgeht. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
^a Die Behandlung wieder aufnehmen oder bis zur Anfangsdosis steigern, wie klinisch angezeigt. ^b Die Behandlung kann mit 100 mg wieder aufgenommen werden, wenn die Dosis zuvor bei 100 mg lag. ^c Klassifiziert auf Basis der <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE).		

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Omjjara 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 Omjjara 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 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Omjjara 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 Omjjara einmal täglich 150 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Omjjara 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 Omjjara behandelten Patienten aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Behandlung mit Omjjara sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden. Ärzte sollten Patienten, die Omjjara 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 Omjjara einnehmen, berichtet. Der Effekt von Omjjara auf die Virusreplikation bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion ist nicht bekannt. Die Behandlung und Überwachung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion, die Omjjara erhalten, sollten gemäß den klinischen HBV-Richtlinien erfolgen.

Thrombozytopenie und Neutropenie

Bei Patienten, die mit Omjjara behandelt wurden, kam es zu neu auftretenden, schweren (Grad ≥ 3) Fällen von Thrombozytopenie und Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8). Ein großes Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl muss vor Beginn der Behandlung mit Omjjara, 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 Omjjara, 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 Omjjara erhielten, wurden Fälle von MACE berichtet, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen. Vor Beginn oder Fortsetzung einer Therapie mit Omjjara 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 Omjjara erhielten, wurden Fälle von TVT und LE berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen. Bei Patienten mit Myelofibrose, die mit Omjjara in klinischen Studien behandelt wurden, war das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei mit Omjjara behandelten Patienten und den Kontrollpatienten vergleichbar. Vor Beginn oder Fortsetzung einer Therapie mit Omjjara 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 Omjjara erhielten, wurden Lymphome und andere maligne Erkrankungen berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen.

Wechselwirkungen

Aufgrund des Potenzials von Omjjara, 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 Omjjara-Exposition und folglich zu einem Risiko für eine verminderte Wirksamkeit führen. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Omjjara 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 Omjjara die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigen kann, sollten Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis Omjjara zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Omjjara 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 *in vitro*. 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 sensitiven 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 sensitiven 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

Mehrfache 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 oraler 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 Omjjara, 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 Omjjara 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) (11%)
- häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von Omjjara führte (2%)
- 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 Omjjara 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 ^a	Sehr häufig
	Neutropenie ^b	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Vitamin B1-Mangel	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Synkope, periphere Neuropathie ^c , 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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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
<p>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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

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 Omjjara behandelten Patienten Thrombozytopenien auf; 12% (54/448) der mit Omjjara 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 Omjjara 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 Omjjara 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 Omjjara behandelt wurden, wurde über reversible arzneimittelbedingte Leberschäden 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 anzuzeigen.

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 Omjjara um ein Arzneimittel, das der 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 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 Arzneimittel-Agentur;
- 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 European Public Assessment Report (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 [2].

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	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
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 ggf. 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.

Es wurden die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der EPAR herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omjjara EPAR Product Information.
2. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report Momelotinib.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (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 3-27 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 ggf. 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 ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) 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: Januar 2024) werden keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Momelotinib angeführt [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, 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 3-27 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 1. Quartals 2024 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 ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. 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 (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. Fachinformation Omjjara (Momelotinib) - Stand: 01/2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2024.