

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fedratinib (Inrebic®)

Celgene GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Signalweiterleitung über JAK2 zur Steuerung der Zytokin-abhängigen Genexpression, schematische und vereinfachte Darstellung.	10
Abbildung 2-2: <i>JAK2</i> -, <i>MPL</i> - oder <i>CALR</i> -Mutationen (orange) führen zu einer konstitutiven Aktivierung von JAK2 und Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges und tragen maßgeblich zur Pathogenese der MF bei. Schematische und vereinfachte Darstellung.	11
Abbildung 2-3: Dysregulation der Hämatopoese durch JAK2-Mutation bei Myelofibrose....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CALR	Calreticulin
EPO	Erythropoietin
ET	Essentielle Thrombozythämie
FLT3	FMS-ähnliche Tyrosin-Kinase 3
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
IC ₅₀	Halbmaximale Hemmkonzentration (Half-Maximal Inhibitory Constant)
IL	Interleukin
IFN	Interferon
JAK	Janus-assoziierte Kinase
JH1	JAK-Homologie-Domäne 1, katalytisch aktive Domäne von JAK2
JH2	JAK-Homologie-Domäne 2, inaktive Pseudokinase-Domäne von JAK2
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEK	Kinase der MAP-Kinase
<i>MPL</i>	Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen, kodiert den Thrombopoetin-Rezeptor
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
P	Phosphat
PI3K	Phosphatidylinositol-3'-Kinase
PMF	Primäre Myelofibrose
PV	Polycythaemia vera
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rasch wachsendes Fibrosarkom (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma)
RAS	Ratten-Sarkom (Rat Sarcoma)
RET	Proto-Onkogen-Tyrosin-Protein-Kinase-Rezeptor Ret (RET = Rearranged during Transfection)
SH2	Src-Homologie-2-Domäne
STAT	Signaltransduktor und Aktivator der Transkription

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor beta (Transforming Growth Factor-beta)
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TPO	Thrombopoietin
TPO-R	Thrombopoietin-Rezeptor
TYK2	Tyrosin-Kinase 2
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fedratinib (SAR-302503; TG-101348)
Handelsname:	Inrebic®
ATC-Code:	Bisher: L01XE57 (siehe Fachinformation, Celgene Europe B.V. 2021) Neu: L01EJ02 (siehe amtliche Fassung des ATC-Index, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2021)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16801848	EU/1/20/1514/001	100 mg	120 Stk.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Fedratinib ist ein Kinase-Inhibitor mit Aktivität gegen Wildtyp und mutationsaktivierte Janus-assoziierte Kinase 2 (JAK2) und FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FLT3). Fedratinib ist ein JAK2-selektiver Inhibitor mit höherer inhibitorischer Aktivität gegenüber JAK2 als gegenüber den anderen Familienmitgliedern JAK1, JAK3 und TYK2 (Celgene Europe B.V. 2021). Die Inhibition von JAK2 durch Fedratinib wirkt der übermäßigen Aktivierung des JAK-STAT (Signaltransduktor und Aktivator der Transkription)-Signalweges entgegen, die der Myelofibrose pathogenetisch zugrunde liegt. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass Fedratinib das bei Myelofibrose typischerweise stark erhöhte Milzvolumen sowie die krankheitsbedingte Symptomlast verringert (Pardanani et al. 2015; Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2020; Talpaz und Kiladjian 2020).

Die Myelofibrose

Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne hämatologische Erkrankung, die innerhalb weniger Jahre tödlich verlaufen kann (Cervantes et al. 2009; Tefferi et al. 2012). Kennzeichnend für die Myelofibrose sind eine abnormale Proliferation der hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen sowie eine gesteigerte Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die mit einer zunehmenden Fibrosierung des Knochenmarks (Knochenmarkfibrose) sowie einer ineffizienten Hämatopoese einhergehen (Tefferi 2016).

Aus diesen Veränderungen resultieren die progressiven klinischen Merkmale Splenomegalie (aufgrund extramedullärer Hämatopoese in der Milz), Zytopenie (insbesondere Anämie und Thrombozytopenie), sowie konstitutionelle und weitere krankheitsbedingte Symptome (Griesshammer et al. 2018; Mughal et al. 2014). Zu den charakteristischen Symptomen, unter denen Patienten mit Myelofibrose leiden, zählen insbesondere Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Fatigue, abdominale Beschwerden, Appetitlosigkeit, Pruritus, Knochen- und Muskelschmerzen (Griesshammer et al. 2018; Mughal et al. 2014; Tefferi 2016). Entsprechend beeinträchtigen die krankheitsassoziierten Symptome auch bereits bei niedriger Intensität die Lebensqualität der Patienten (Harrison et al. 2017a; Mesa et al. 2016; Petruk und Mathias 2020).

Insbesondere Patienten mit Thrombozytopenie und/oder ungünstigem Karyotyp haben ein hohes Risiko, einen Progress der Erkrankung in eine sekundäre akute myeloische Leukämie

(AML) zu erleiden, die mit einer geringen Überlebenszeit assoziiert ist (Gangat et al. 2011; Grinfeld et al. 2018; Iurlo et al. 2019; Vallapureddy et al. 2019).

Häufige Komplikationen der Myelofibrose sind thrombo-hämorrhagische Ereignisse (Blutungen, Thrombose) aufgrund der Thrombozytopenie bzw. Dysfunktion der Thrombozyten sowie eine erhöhte Infektionsanfälligkeit (Crodel et al. 2020; Hultcrantz et al. 2015; Landtblom et al. 2020; Rungjirajittranon et al. 2019; Mughal et al. 2014). Besonders in Kombination mit den allgemeinen Komorbiditäten der Patienten im fortgeschrittenen Alter können diese Komplikationen zum frühzeitigen Tod führen (Mughal et al. 2014).

Molekulare Ursache der Myelofibrose

Molekulargenetisch weisen die hämatopoetischen Stamm- oder Vorläuferzellen der meisten Myelofibrosepatienten (MF-Patienten) Mutationen in den Genen *JAK2* (Kralovics et al. 2005), *MPL* (Pardanani et al. 2006; Pikman et al. 2006) oder *CALR* (Klampfl et al. 2013; Nangalia et al. 2013) auf, welche für die Tyrosinkinase JAK2, den Thrombopoetin-Rezeptor (TPO-R) bzw. Calreticulin kodieren. Von Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF) tragen etwa 60 % die *JAK2V617F*-Mutation, ca. 25 % eine *CALR*-Mutation und ca. 8 % eine *MPL*-Mutation (Griesshammer et al. 2018).

All diese Mutationen haben gemeinsam, dass sie zu einer Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges führen. Die *JAK2V617F*-Mutation resultiert in der konstitutiven Aktivierung von JAK2 (Hubbard 2017). Die Sequenzänderung in *MPL* führt zu einer Konformationsänderung des TPO-R (Lee et al. 2011), zu dessen konstitutiven Aktivierung und damit zur konstitutiven Aktivierung von JAK2 sowie zu einer Hypersensitivität der veränderten Zellen gegenüber Thrombopoetin (Pikman et al. 2006). Die Mutation in *CALR* hat eine Strukturänderung von Calreticulin zur Folge (Araki et al. 2016), wodurch es verstärkt an den TPO-R bindet und ihn konstitutiv aktiviert, sodass JAK2 ebenfalls konstitutiv aktiviert wird (Araki et al. 2016; Chachoua et al. 2016; Marty et al. 2016).

Insgesamt resultieren die genannten Genmutationen in einer konstitutiven Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges als hauptursächliche pathophysiologische Veränderung bei der Myelofibrose.

Der JAK-STAT-Signalweg als therapeutische Zielstruktur für Fedratinib in der Myelofibrose

Überblick über die JAK-Familie und den JAK-STAT-Signalweg

Die JAK-Familie gehört zu den Rezeptor-assoziierten zytoplasmatischen Protein-Tyrosinkinasen und umfasst die vier Mitglieder JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (Ghoreschi et al. 2009). Janus-assoziierte Kinasen spielen eine zentrale Rolle bei der Zytokin-vermittelten Signalweiterleitung und Genregulation in der Hämatopoese (Vainchenker und Constantinescu 2013; Vainchenker und Kralovics 2017).

Über den JAK-STAT-Signalweg werden **extrazelluläre Signale intrazellulär weitergeleitet**. Die Bindung von Zytokinen an die extrazelluläre Domäne der entsprechenden Rezeptoren induziert deren Dimerisierung. Daraufhin aktivieren sich die intrazellulär mit den Zytokin-Rezeptoren assoziierten JAKs durch trans-Phosphorylierung unter Verwendung von Adenosintriphosphat (ATP) und phosphorylieren Tyrosin-Reste am zytoplasmatischen Teil des Zytokin-Rezeptors, die als Bindestellen für STAT-Proteine dienen (Vainchenker und Kralovics 2017). Die JAKs aktivieren anschließend die STAT-Proteine durch Phosphorylierung, was deren Dimerisierung und Translokation in den Nukleus induziert, wo sie die Expression einer Vielzahl von Genen regulieren und dadurch Prozesse wie Zellproliferation oder Überleben steuern (Vainchenker und Kralovics 2017).

Zu den **Zytokinen**, die die Hämatopoese regulieren und bei der Myelofibrose eine wichtige Rolle spielen, gehören **Erythropoetin (EPO)**, **Thrombopoetin (TPO)** und der **Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF)**. Die homodimerischen Rezeptoren dieser Zytokine sind mit JAK2 assoziiert (Vainchenker et al. 2018). Durch die Bindung der Zytokine an ihren spezifischen Rezeptor wird JAK2 aktiviert. Die Signalweiterleitung des Erythropoetin-Rezeptors erfolgt hauptsächlich über den JAK2-STAT5- sowie auch den PI3K (Phosphatidylinositol-3'-Kinase)-AKT (Proteinkinase B)-Signalweg und stimuliert die Proliferation und Differenzierung erythroider Vorläuferzellen (Kota et al. 2008). Über den TPO-R werden ebenfalls die JAK2-STAT5- und PI3K-AKT-Signalwege aktiviert, zusätzlich jedoch auch sehr stark STAT3 und der MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)-Signalweg (Kota et al. 2008). Der G-CSF-Rezeptor aktiviert sowohl STAT3 und den MAPK-Signalweg als auch STAT5 und den PI3K-AKT-Signalweg (Kota et al. 2008) (Abbildung 2-1). All diesen Signalwegen ist gemein, dass JAK2 beteiligt ist.

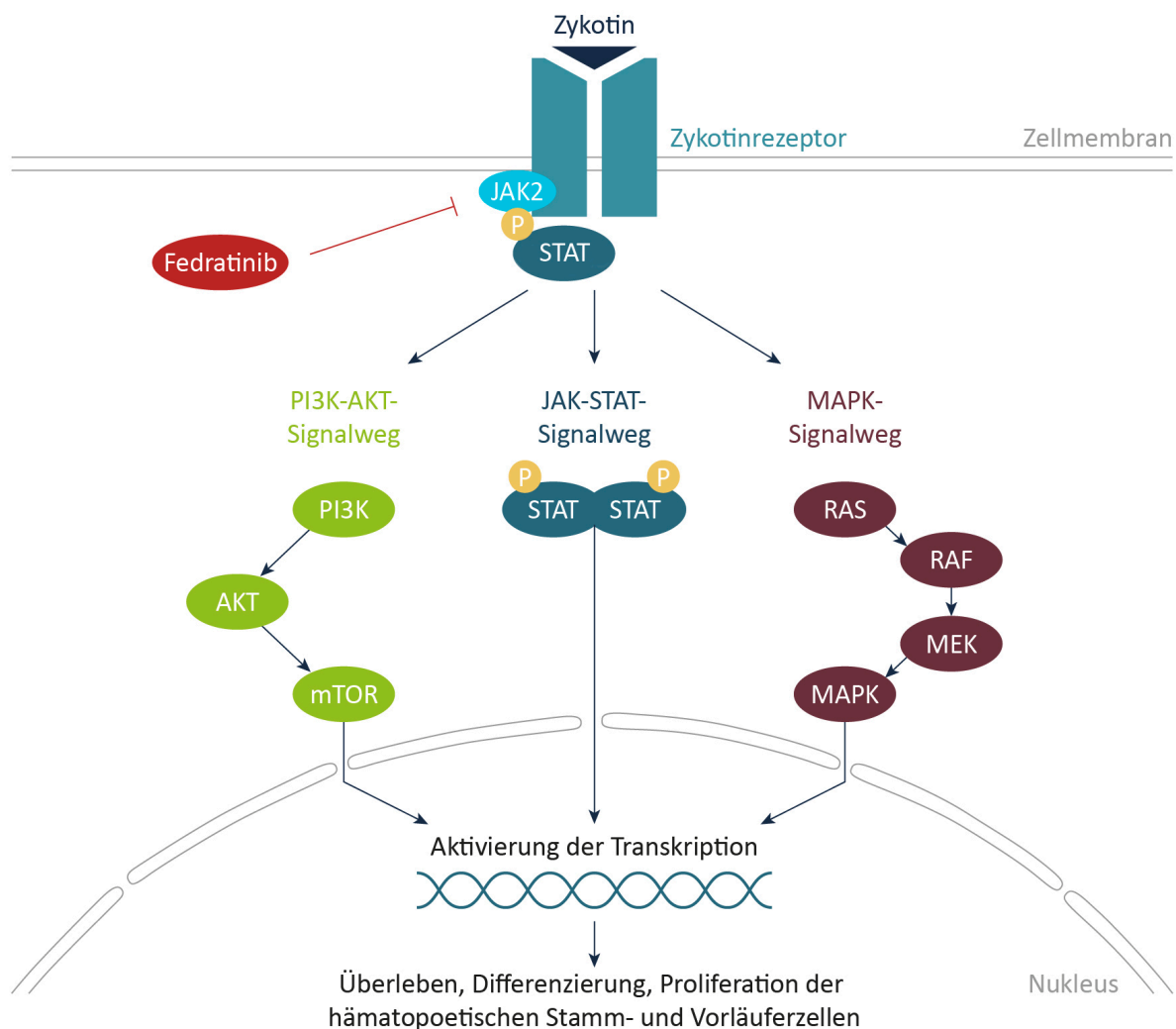


Abbildung 2-1: Signalweiterleitung über JAK2 zur Steuerung der Zytokin-abhängigen Gen-expression, schematische und vereinfachte Darstellung.

Nach Quintás-Cardama et al. 2011; modifiziert. AKT: Proteinkinase B; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase; MEK: Kinase der MAPK; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; P: Phosphat; PI3K: Phosphatidylinositol-3'-Kinase; RAF: Rasch wachsendes Fibrosarkom; RAS: Ratten-Sarkom; STAT: Signaltransduktor und Aktivator der Transkription.

Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges in der Myelofibrose

Häufig mit Myelofibrose assoziierte **Mutationen** betreffen die Gene *JAK2*, *MPL* und *CALR*. Daher ist der Nachweis einer solchen Mutation ein wichtiges Diagnosekriterium (Barbui et al. 2018). Bei etwa 60 % der Patienten mit PMF tritt eine Mutation in *JAK2* auf (Griesshammer et al. 2018). Die Punktmutation V617F führt in der Kinase JAK2 zum Austausch der Aminosäure Valin (V) an Position 617 durch Phenylalanin (F). Dadurch ist die regulatorische Pseudokinase-Domäne JH2 verändert und deren auto-inhibitorische Funktion negativ beeinflusst, sodass daraus eine konstitutive Aktivierung der Tyrosinkinase-Domäne JH1 resultiert (Hubbard 2017). Ebenso führen Mutationen in *MPL* (Pikman et al. 2006) oder *CALR* (Araki et al. 2016;

Chachoua et al. 2016; Marty et al. 2016) zur ständigen Aktivierung von JAK2 (Abbildung 2-2). Diese konstitutive Aktivierung von JAK2 führt zur Zytokin-unabhängigen Aktivierung der verschiedenen Effektoren, besonders STAT3, STAT5, MAPK sowie AKT, und damit insgesamt zur Dysregulation der JAK-abhängigen Signalweiterleitung (Kota et al. 2008). Abhängig vom Expressionslevel von *JAK2V617F* wird nur STAT3 oder auch STAT5 dauerhaft aktiviert und entsprechend entweder die megakaryozytäre oder die erythroide Differenzierung vorangetrieben, woraus verschiedene myeloproliferative Neoplasien (MPN) resultieren (Kota et al. 2008). Dazu gehören Essentielle Thrombozythämie (ET), Polycythaemia vera (PV) und Myelofibrose. Aus ET und PV kann sekundäre Myelofibrose entstehen (Post-ET-MF, Post-PV-MF).

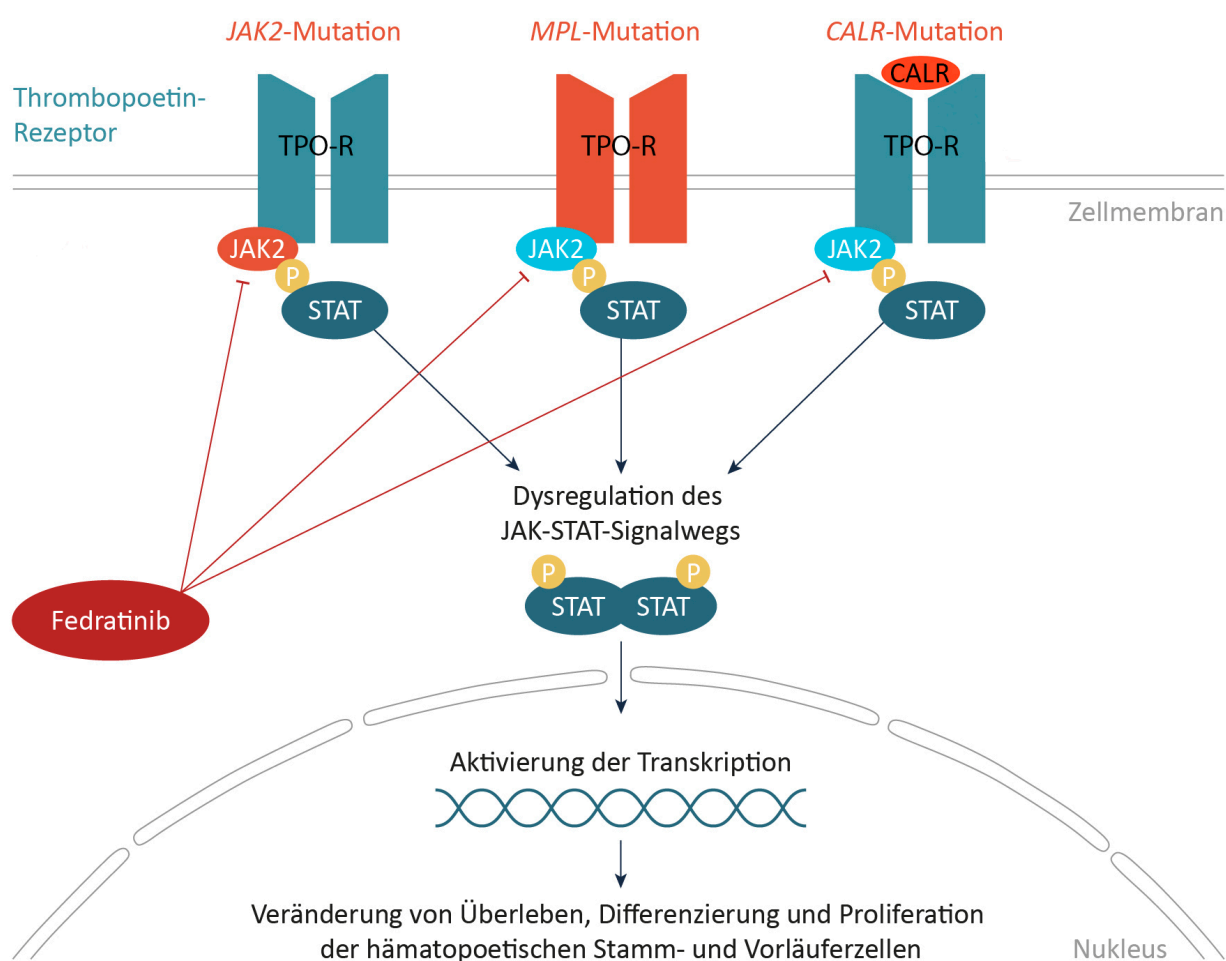


Abbildung 2-2: *JAK2*-, *MPL*- oder *CALR*-Mutationen (orange) führen zu einer konstitutiven Aktivierung von JAK2 und Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges und tragen maßgeblich zur Pathogenese der MF bei. Schematische und vereinfachte Darstellung.

Nach Griesshammer und Sadjadian 2017; modifiziert. CALR: Calreticulin; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; MPL: Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen, kodiert den TPO-R; P: Phosphat; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; TPO-R: Thrombopoietin-Rezeptor

Auswirkungen der Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges in der Myelofibrose

Im Entstehungsprozess einer PMF spielen Megakaryozyten eine zentrale Rolle. Neben ihrer Funktion der Thrombozytenproduktion und -freisetzung bilden Megakaryozyten eine Vielzahl von Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Enzymen und extrazellulären Matrixproteinen, die die Fibrose des Knochenmarks stimulieren oder direkt dazu beitragen (Malara et al. 2018). Megakaryozytäre Proliferation und Atypien zählen zu den aktuellen Diagnosekriterien der PMF (Griesshammer et al. 2018). Die aus den mutierten Vorläuferzellen hervorgehenden und stark proliferierenden Megakaryozyten produzieren große Mengen des transformierenden Wachstumsfaktors beta (TGF- β) und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). Durch die verstärkte Ausschüttung von TGF- β werden Fibroblasten und Stromazellen übermäßig stimuliert, was wiederum die **Fibrose und Osteosklerose des Knochenmarks** fördert (Desterke et al. 2015). Die verstärkte Ausschüttung von VEGF bewirkt eine vermehrte Angiogenese im Knochenmark (Desterke et al. 2015).

Darüber hinaus ist die Myelofibrose mit einer **chronischen Entzündung des Knochenmarks** verbunden, die aus der kontinuierlichen Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus Megakaryozyten, Monozyten und weiteren Immunzellen resultiert und die Fibrose weiter vorantreibt (Desterke et al. 2015). Entsprechend sind die Plasmaspiegel zahlreicher proinflammatorischer Zytokine, Wachstumsfaktoren und proangiogener Faktoren in MF-Patienten erhöht (Tefferi et al. 2011). Mit Voranschreiten der Fibrose des Knochenmarks entwickeln sich Zytopenien, insbesondere Anämie und Thrombozytopenie.

Die Rolle von JAK2-aktivierenden Mutationen bei der **Progression** von PV oder ET zu einer Myelofibrose ist bisher wenig verstanden (Verstovsek 2010). Es ist jedoch bekannt, dass das Risiko einer Progression bei Patienten mit mutiertem *JAK2* höher ist (Kralovics et al. 2005). Weitere Mutationen und die Mikroumgebung der hämatopoetischen Stammzellen können den individuellen Verlauf der Erkrankung beeinflussen (Kota et al. 2008).

Als Folge der gestörten Hämatopoese im Knochenmark verlagert sich die Blutbildung in andere Organe (**extramedulläre Hämatopoese**) wie die Milz und seltener auch die Leber (Griesshammer et al. 2018). Inflammation und extramedulläre Blutbildung können zur Vergrößerung des jeweiligen Organs führen (**Splenomegalie** bzw. **Hepatomegalie**). Die Splenomegalie ist für Patienten z. B. als **Völlegefühl** oder **abdominale Schmerzen** zu spüren und kann zudem zu einem **Milzinfarkt** führen. Durch die **ineffiziente Hämatopoese** entwickeln viele MF-Patienten außerdem eine **Anämie** und **Thrombozytopenie** und damit verbundene Symptome wie beispielsweise **Fatigue** und **Blutungen**. Zytopenien können besonders bei bestehenden Komorbiditäten fatale Auswirkungen haben. Als weitere Symptome kommen **konstitutionelle Symptome** (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust) sowie **Pruritus** hinzu, welche aus der übermäßigen Zytokinproduktion resultieren (Mughal et al. 2014; Abbildung 2-3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

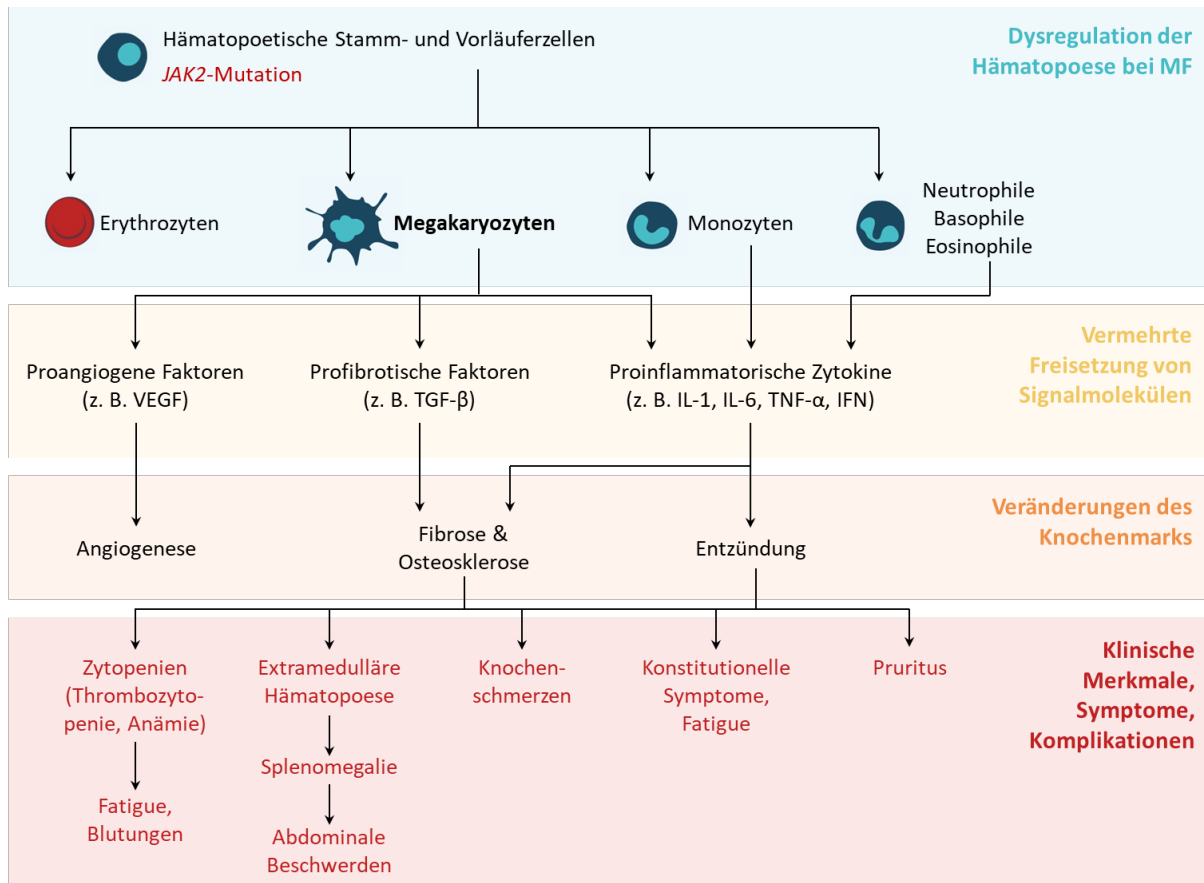


Abbildung 2-3: Dysregulation der Hämatopoese durch JAK2-Mutation bei Myelofibrose.

Nach Verstovsek 2010; modifiziert. IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; MF: Myelofibrose; TGF-β: Transformierender Wachstumsfaktor beta (Transforming Growth Factor-beta); TNF-α: Tumornekrosefaktor alpha; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

Zusammenfassend beruht die Ätiologie der Myelofibrose in den meisten Fällen entweder auf einer direkten konstitutiven Aktivierung des JAK2-Signalweges durch die *JAK2V617F*-Mutation oder auf einer Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges durch Mutation in den Genen *MPL* oder *CALR*. Diese Dysregulation führt zur Wachstumsfaktor-unabhängigen Zellproliferation und Differenzierung der hämatopoetischen Zellen und zu einer übermäßigen Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, woraus letztendlich die Myelofibrose resultiert. Als zielgerichteter Therapieansatz werden deshalb JAK2-Inhibitoren entwickelt, die sich abhängig von ihrer chemischen Struktur unter anderem in ihrer Selektivität gegenüber den vier Mitgliedern der JAK-Familie unterscheiden. Bislang hatte einzig der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib eine Zulassung für die Behandlung der Myelofibrose. Mit Fedratinib wurde nun ein spezifischer JAK2-Inhibitor für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Myelofibrose zugelassen.

Wirkmechanismus von Fedratinib

Fedratinib ist ein niedermolekularer Wirkstoff, der von den zytoplasmatischen Tyrosinkinasen der JAK-Familie selektiv JAK2 hemmt. Als ATP-kompetitiver Tyrosinkinase-Inhibitor bindet Fedratinib an die aktive Konformation der Kinase (Typ-I-Inhibitor) (Zhou et al. 2014; Vainchenker et al. 2018; Ragheb et al. 2020) und kann dabei sowohl an die ATP-Bindestelle (Zhou et al. 2014) als auch an die Substratbindestelle (Kesarwani et al. 2015) binden. *In vitro* beträgt die mittlere Hemmkonzentration (IC_{50}) für JAK2WT und JAK2V617F jeweils ~3 nM (Wernig et al. 2008; Zhou et al. 2014), während der IC_{50} -Wert für JAK1 ~30-fach höher, für TYK2 ~100-fach höher und für JAK3 ~300-fach höher ist (Wernig et al. 2008).

Neben den JAKs inhibiert Fedratinib *in vitro* weitere Kinasen (Wernig et al. 2008; Zhou et al. 2014), beispielsweise FLT3 (FMS-ähnliche Tyrosin-Kinase 3) mit einer IC_{50} von 15 nM (Wernig et al. 2008). Mit 1 μ M Fedratinib werden 54 von 368 Kinasen um mehr als 50 % und 14 von 368 um mehr als 80 % gehemmt (Zhou et al. 2014). Viele weitere Kinasen, die bei Erkrankungen des Menschen relevant sind, werden von Fedratinib mit einer IC_{50} von etwa 200 nM gehemmt (Ragheb et al. 2020).

In vivo konnte bei JAK2V617F-positiven Mäusen die Inhibition der JAK-STAT-Signaltransduktion durch Fedratinib anhand durchflusszytometrischer Messung des phosphorylierten STAT5 gezeigt werden. In diesem Tiermodell wurde mit Fedratinib eine Verringerung des Hämatokritwerts und der Leukozytenzahl und eine dosisabhängige Verringerung der extramedullären Hämatopoese erreicht (Wernig et al. 2008).

In MF-Patienten können mit Fedratinib die krankheitsbedingte Splenomegalie und die Symptomlast der Myelofibrose klinisch bedeutsam verbessert werden (Pardanani et al. 2015; Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2020; Talpaz und Kiladjian 2020). Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib wurde in zwei Zulassungsstudien gezeigt: Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie JAKARTA belegt die Wirksamkeit für MF-Patienten, die nicht zuvor mit einem JAK2-Inhibitor behandelt wurden (Pardanani et al. 2015; Talpaz und Kiladjian 2020). In der einarmigen offenen Phase-II-Studie JAKARTA2 (Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2020) wurde die Wirksamkeit bei MF-Patienten, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden, gezeigt. Die Wirksamkeit von Fedratinib ist dabei unabhängig vom *JAK2*-Mutationsstatus der Patienten (Pardanani et al. 2015; Wernig et al. 2008).

Unterschiede zu anderen JAK-Inhibitoren

Bisher war für die Behandlung von Patienten mit Myelofibrose (PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF) einzig der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) zugelassen.

Im Gegensatz zum JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib hemmt Fedratinib innerhalb der JAK-Familie spezifisch JAK2 (Quintás-Cardama et al. 2010; Wernig et al. 2008). Abweichend von Ruxolitinib, das JAKs durch die Bindung an die ATP-Bindestelle der Kinasedomäne hemmt, bindet Fedratinib zusätzlich auch an die Substratbindestelle, dadurch kann Fedratinib auch bei

Ruxolitinib-Resistenz wirken (Kesarwani et al. 2015). Außerdem verhindert Fedratinib durch die Bindung an die Substratbindestelle von JAK2 die Selektion resistenter Mutationen (Kesarwani et al. 2015). Durch das von Ruxolitinib abweichende Hemmspektrum, auch in Bezug auf Kinasen außerhalb der JAK-Familie (Zhou et al. 2014), kann Fedratinib auch bei Patienten wirksam sein, die auf Ruxolitinib nicht (mehr) ansprechen oder die Ruxolitinib nicht tolerieren.

Zusätzlich zeichnet sich Fedratinib im Vergleich zu Ruxolitinib durch eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit aus (Novartis Europharm Limited 2020; Celgene Europe B.V. 2021; Zhang et al. 2014). Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Ruxolitinib beträgt etwa 3 Stunden (Novartis Europharm Limited 2020), während die effektive Halbwertszeit von Fedratinib bei MF-Patienten bei 41 Stunden liegt (Celgene Europe B.V. 2021). Entsprechend wird Fedratinib im Gegensatz zu Ruxolitinib nur einmal täglich verabreicht (Novartis Europharm Limited 2020; Celgene Europe B.V. 2021). Zudem kann Fedratinib auch bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ mit der Standarddosierung gemäß Fachinformation von 400 mg einmal täglich eingesetzt werden und ein volles Wirkspektrum entfalten (Celgene Europe B.V. 2021), während für Ruxolitinib bei diesen Patienten eine reduzierte Startdosis indiziert ist (Novartis Europharm Limited 2020).

Fazit

Zusammenfassend basiert der Wirkmechanismus des JAK2-Inhibitors Fedratinib auf der Hemmung der übermäßigen Aktivität des JAK-STAT-Signalweges (Wernig et al. 2008), der hauptursächlichen pathophysiologischen Veränderung bei Myelofibrose. Fedratinib bindet und inhibiert JAK2 unabhängig davon, ob JAK2 selbst oder einer der Signalkaskade vorgelagerten Faktoren (*CALR*, *MPL*) mutiert ist (Abbildung 2-2). Die Wirkung von Fedratinib ist unabhängig vom JAK2-Mutationsstatus. Durch die Hemmung der Überaktivierung des JAK-STAT-Signalweges kann Fedratinib das krankheitsbedingte Splenomegalie und die Symptomlast der MF-Patienten signifikant verringern sowie die Lebensqualität der Patienten verbessern (Pardanani et al. 2015; Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2019; Harrison et al. 2020; Mesa et al. 2019; Talpaz und Kiladjian 2020).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Inrebic wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	ja	8. Februar 2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben sind der aktuellen Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für Fedratinib (Inrebic[®]) entnommen (Celgene Europe B.V. 2021).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	--

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die Angaben in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation von Fedratinib (Inrebic®) sowie den internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus (Abschnitt 2.1.2) wurden relevante Fachpublikationen über eine orientierende Literaturrecherche identifiziert.

Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation von Fedratinib entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Araki M, Yang Y, Masubuchi N, Hironaka Y, Takei H, Morishita S, Mizukami Y, Kan S, Shirane S, Edahiro Y, et al. (2016). Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Blood* 127, 1307-1316.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orazi A und Tefferi A (2018). The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 8, 15.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2021). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. Verfügbar unter:

<https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/Arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf>
[Zugriffsdatum: 10 März 2021].

4. Celgene Europe B.V. (2021). Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2021.
5. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, et al. (2009). New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113, 2895-2901.
6. Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, Nivarthi H, Albu RI, Marty C, Gryshkova V, Defour JP, Vertenoel G, Ngo A, et al. (2016). Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood* 127, 1325-1335.
7. Crodel CC, Jentsch-Ullrich K, Koschmieder S, Kämpfe D, Griesshammer M, Döhner K, Jost PJ, Wolleschak D, Isfort S, Stegelmann F, et al. (2020). Frequency of infections in 948 MPN patients: a prospective multicenter patient-reported pilot study. *Leukemia* 34, 1949-1953.
8. Desterke C, Martinaud C, Ruzehaji N und Le Bousse-Kerdiles MC (2015). Inflammation as a Keystone of Bone Marrow Stroma Alterations in Primary Myelofibrosis. *Mediators of inflammation* 2015, 415024.
9. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, et al. (2011). DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 29, 392-397.
10. Ghoreschi K, Laurence A und O'Shea JJ (2009). Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 228, 273-287.
11. Griesshammer M, Baerlocher GM, Döhner K, Gisslinger H, Koschmieder S, Petrides PE und Lengfelder E (2018). Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF) Onkopedia. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@view/pdf/20180918-051944.pdf> [Zugriffsdatum: 15 Jan 2021].
12. Griesshammer M und Sadjadian P (2017). The BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of JAK inhibitors in the therapeutic armamentarium. *Expert opinion on pharmacotherapy* 18, 1929-1938.
13. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, Godfrey AL, Papaemmanuil E, Gundem G, MacLean C, et al. (2018). Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 379, 1416-1430.
14. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, Guglielmelli P, Flindt T, Koehler M, Mathias J, Komatsu N, Boothroyd RN, Spierer A, et al. (2017a). The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* 96, 1653-1665.

15. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, et al. (2019). Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Fedratinib, a Selective, Oral Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Phase II JAKARTA2 Study in Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib. *Blood* 134, 2207-2207.
16. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, et al. (2020). Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 95, 594-603.
17. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, et al. (2017b). Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 4, e317-e324.
18. Hubbard SR (2017). Mechanistic Insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8, 361.
19. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, Andersson TM, Derolf AR, Eloranta S, Samuelsson J, Landgren O, Dickman PW, Lambert PC, et al. (2015). Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 33, 2288-2295.
20. Iurlo A, Cattaneo D und Gianelli U (2019). Blast Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: Risk Factors, Biological Findings, and Targeted Therapeutic Options. *Int J Mol Sci* 20.
21. Kesarwani M, Huber E, Kincaid Z, Evelyn CR, Biesiada J, Rance M, Thapa MB, Shah NP, Meller J, Zheng Y, et al. (2015). Targeting substrate-site in Jak2 kinase prevents emergence of genetic resistance. *Sci Rep* 5, 14538.
22. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, Them NC, Berg T, Gisslinger B, Pietra D, et al. (2013). Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369, 2379-2390.
23. Kota J, Caceres N und Constantinescu SN (2008). Aberrant signal transduction pathways in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 22, 1828-1840.
24. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M und Skoda RC (2005). A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 352, 1779-1790.
25. Landt-blom AR, Andersson TM, Dickman PW, Smedby KE, Eloranta S, Batyrbekova N, Samuelsson J, Björkholm M und Hultcrantz M (2020). Risk of infections in patients with myeloproliferative neoplasms-a population-based cohort study of 8363 patients. *Leukemia*.
26. Lee TS, Kantarjian H, Ma W, Yeh CH, Giles F und Albitar M (2011). Effects of clinically relevant MPL mutations in the transmembrane domain revealed at the atomic level through computational modeling. *PLoS One* 6, e23396.

27. Malara A, Abbonante V, Zingariello M, Migliaccio A und Balduini A (2018). Megakaryocyte Contribution to Bone Marrow Fibrosis: many Arrows in the Quiver. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 10, e2018068.
28. Marty C, Pecquet C, Nivarthi H, El-Khoury M, Chachoua I, Tulliez M, Villeval JL, Raslova H, Kralovics R, Constantinescu SN, et al. (2016). Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis. *Blood* 127, 1317-1324.
29. Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, Ma X, Wilson W, Paranagama DC, Dubinski DG, et al. (2016). Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer* 16, 167.
30. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Tang D, et al. (2019). Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Myelofibrosis Treated with Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Study. *Blood* 134, 704-704.
31. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ und Verstovsek S (2014). Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med* 7, 89-101.
32. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, Avezov E, Li J, Kollmann K, Kent DG, et al. (2013). Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369, 2391-2405.
33. Novartis Europharm Limited (2020). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Jakavi® Tabletten. Stand Juni 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014060> [Zugriffsdatum: 13 Jan 2021].
34. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, et al. (2015). Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 1, 643-651.
35. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, Steensma DP, Elliott MA, Wolanskyj AP, Hogan WJ, et al. (2006). MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 108, 3472-3476.
36. Petruk C und Mathias J (2020). The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View. *Adv Ther* 37, 2050-2070.
37. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, Cuker A, Wernig G, Moore S, Galinsky I, et al. (2006). MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 3, e270.
38. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J und Verstovsek S (2011). Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nature reviews Drug discovery* 10, 127-140.

39. Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, Manshouri T, Li J, Scherle PA, Caulder E, Wen X, Li Y, Waeltz P, et al. (2010). Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 115, 3109-3117.
40. Ragheb M, Harrison CN und McLornan DP (2020). Current and future role of fedratinib in the treatment of myelofibrosis. *Future Oncol* 16, 175-186.
41. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Siritanaratkul N und Ruchutrakool T (2019). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer* 19, 184.
42. Talpaz M und Kiladjian JJ (2020). Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* doi:10.1038/s41375-020-0954-2.
43. Tefferi A (2016). Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 91, 1262-1271.
44. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Al-Kali A, Ketterling RP, Hanson CA, et al. (2012). One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 87, 25-33.
45. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T und Pardanani A (2011). Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* 29, 1356-1363.
46. Vainchenker W und Constantinescu SN (2013). JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene* 32, 2601-2613.
47. Vainchenker W und Kralovics R (2017). Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 129, 667-679.
48. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, Marty C, Plo I und Constantinescu SN (2018). JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *Fl000Res* 7, 82.
49. Vallapureddy RR, Mudireddy M, Penna D, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, Ketterling RP, Begna KH, Gangat N, Pardanani A, et al. (2019). Leukemic transformation among 1306 patients with primary myelofibrosis: risk factors and development of a predictive model. *Blood Cancer J* 9, 12.
50. Verstovsek S (2010). Therapeutic potential of Janus-activated kinase-2 inhibitors for the management of myelofibrosis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 16, 1988-1996.
51. Wernig G, Kharas MG, Okabe R, Moore SA, Leeman DS, Cullen DE, Gozo M, McDowell EP, Levine RL, Doukas J, et al. (2008). Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell* 13, 311-320.

52. Zhang M, Xu CR, Shamiyeh E, Liu F, Yin JY, von Moltke LL und Smith WB (2014). A randomized, placebo-controlled study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of the oral JAK2 inhibitor fedratinib (SAR302503) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 54, 415-421.

53. Zhou T, Georgeon S, Moser R, Moore DJ, Caflisch A und Hantschel O (2014). Specificity and mechanism-of-action of the JAK2 tyrosine kinase inhibitors ruxolitinib and SAR302503 (TG101348). *Leukemia* 28, 404-407.