

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fedratinib (Inrebic®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.02.2025

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.....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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	15
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	10
Abbildung 2-2: Konstitutive Aktivierung von JAK2 und Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges durch JAK2-, MPL- oder CALR-Mutationen	11
Abbildung 2-3: Dysregulation der Hämatopoese durch JAK2-Mutation bei Myelofibrose	13

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CALR	Calreticulin
EPO	Erythropoietin
ET	Essentielle Thrombozythämie
F	Phenylalanin
FLT3	FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FMS-Like Tyrosine Kinase 3)
FMS	Feline McDonough Sarcoma
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
JAK	Janus-assoziierte Kinase
JH	JAK-Homologie-Domäne (JAK Homology Domain)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEK	Kinase der MAPK
MF	Myelofibrose
MPL	Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen
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)
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
TYK	Tyrosinkinase
V	Valin
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
Handelsname:	Inrebic®
ATC-Code:	L01EJ02
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Stück
Abkürzungen: PZN: Pharmazentralnummer.			

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 Kinaseinhibitor mit Aktivität gegen Wildtyp und mutationsaktivierte Janus-assoziierte Kinase (JAK) 2 und Feline McDonough Sarcoma (FMS)-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FMS-Like Tyrosine Kinase 3, FLT3). Fedratinib ist ein JAK2-selektiver Inhibitor mit höherer, inhibitorischer Aktivität gegenüber JAK2 als gegenüber den anderen Familienmitgliedern JAK1, JAK3 und Tyrosinkinase (TYK) 2 (BMS 2024). Fedratinib wirkt damit der übermäßigen Aktivierung des Signaltransduktor und Aktivator der Transkription (STAT)-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 (Harrison 2017b; Harrison 2020; Pardanani 2015; Talpaz 2021).

Die Myelofibrose

Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne, hämatologische, chronische Erkrankung, die innerhalb weniger Jahre tödlich verlaufen kann (Cervantes 2009; Tefferi 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 Fibrotisierung 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 2023; Mughal 2014). Zu den charakteristischen Symptomen der Myelofibrose zählen neben der klassischen B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust) auch Fatigue, abdominale Beschwerden, Appetitlosigkeit, Pruritus sowie Knochen- und Muskelschmerzen (Griesshammer 2023; Mughal 2014; Tefferi 2016). Entsprechend beeinträchtigen die krankheitsassoziierten Symptome auch bereits bei niedriger Intensität die Lebensqualität der Patient:innen (Harrison 2017a; Mesa 2016; Petruk 2020).

Insbesondere bei Patient:innen mit Thrombozytopenie und/oder ungünstigem Karyotyp besteht ein hohes Risiko, dass die Erkrankung in eine sekundäre akute myeloische Leukämie (AML)

übergeht, die mit einer geringen Überlebenszeit assoziiert ist (Gangat 2011; Grinfeld 2018; Iurlo 2019; Vallapureddy 2019).

Häufige Komplikationen der Myelofibrose sind thrombohämorrhagische Ereignisse (Blutungen, Thrombosen) aufgrund mangelnder funktionsfähiger Thrombozyten sowie eine erhöhte Infektionsanfälligkeit aufgrund der pathologischen Immunhomöostase, die von knappen Mengen an B-Lymphozyten und zahlreichen proinflammatorischen Zytokinen gekennzeichnet ist (Crodell 2020; Hultcrantz 2015; Landtblom 2020; Mughal 2014; Rungjirajitranon 2019). Besonders in Kombination mit weiteren Komorbiditäten der Patient:innen im fortgeschrittenen Alter können diese Komplikationen zum frühzeitigen Tod führen (Mughal 2014).

Molekulare Ursache der Myelofibrose

Molekulargenetisch weisen die hämatopoetischen Stamm- oder Vorläuferzellen der meisten Myelofibrose (MF)-Patient:innen Mutationen in den Genen JAK2, dem Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen (MPL) oder Calreticulin (CALR) auf, die für die Tyrosinkinase JAK2, den Thrombopoietin-Rezeptor (TPO-R) bzw. CALR kodieren (Klampfl 2013; Nangalia 2013). Etwa 60 % der Patient:innen mit primärer Myelofibrose (PMF) tragen eine JAK2V617F-Mutation, ca. 25 % eine CALR-Mutation und ca. 8 % eine MPL-Mutation (Griesshammer 2023).

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 2018). Die Sequenzänderung in MPL führt zu einer Konformationsänderung des TPO-R, zu dessen konstitutiver Aktivierung und damit zur konstitutiven Aktivierung von JAK2 sowie zu einer Hypersensitivität der veränderten Zellen gegenüber Thrombopoietin (TPO) (Pikman 2006). Die Mutation in CALR hat eine Strukturänderung des Calreticulinproteins zur Folge, wodurch es verstärkt an den TPO-R bindet und ihn konstitutiv aktiviert, sodass JAK2 ebenfalls konstitutiv aktiviert wird (Araki 2016; Chachoua 2016; Marty 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 Proteintyrosinkinasen und umfasst die vier Mitglieder JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (Ghoreschi 2009). JAK spielen eine zentrale Rolle bei der Zytokin-vermittelten Signalweiterleitung und Genregulation in der Hämatopoese (Vainchenker 2013; Vainchenker 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 werden die intrazellulär mit den Zytokinrezeptoren assoziierten JAK durch Transphosphorylierung unter Verwendung von Adenosintriphosphat (ATP) aktiviert. Diese phosphorylieren im weiteren Verlauf die Tyrosinreste am zytoplasmatischen Teil des Zytokinrezeptors, die als Bindestellen für STAT-Proteine dienen (Vainchenker 2017). Anschließend aktivieren sie die STAT-Proteine durch Phosphorylierung, was deren Dimerisierung und Translokation in den Nukleus induziert. Hier regulieren sie die Expression einer Vielzahl von Genen und steuern dadurch Prozesse, wie Zellproliferation oder Überleben (Vainchenker 2017).

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

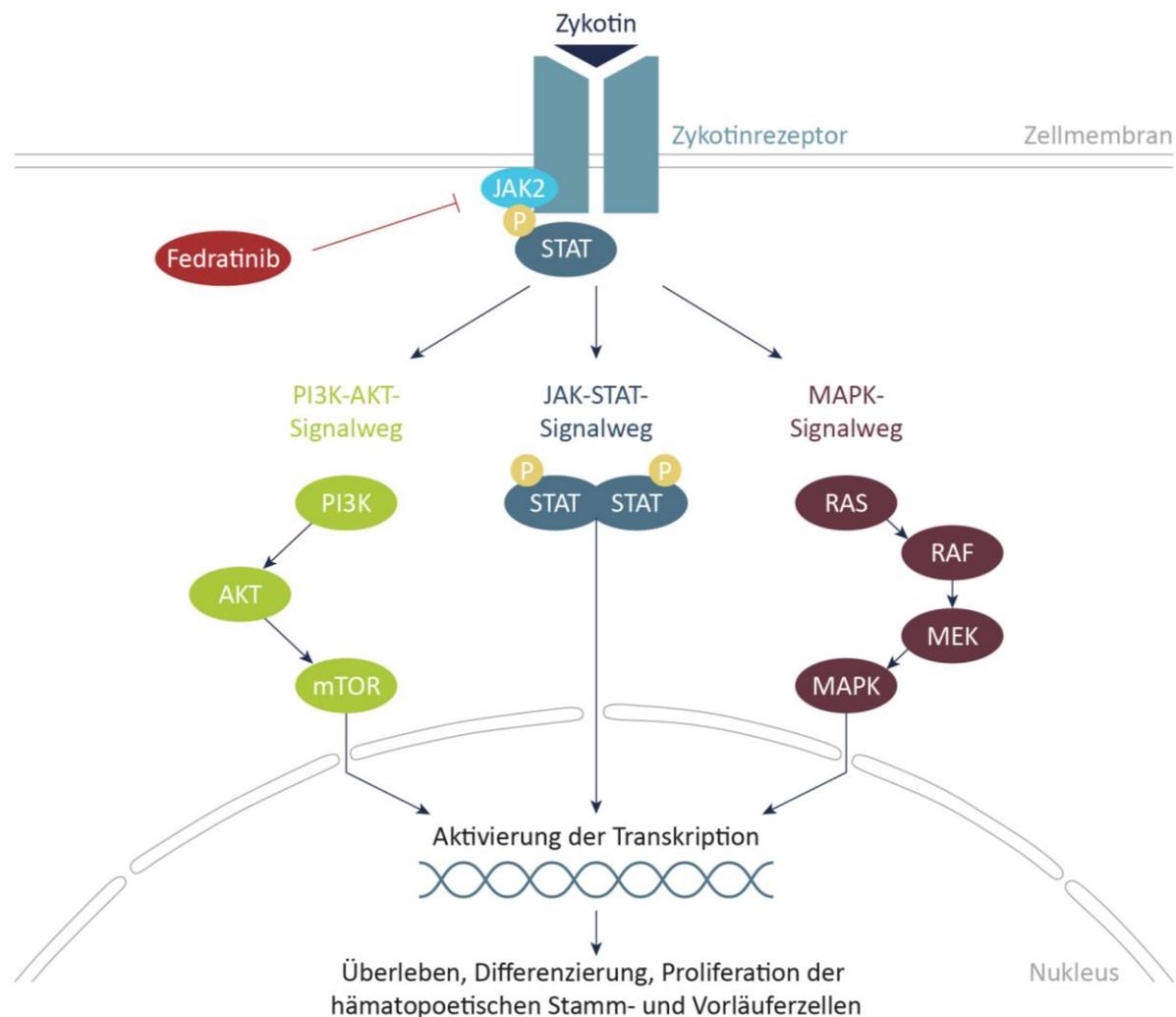


Abbildung 2-1: Signalweiterleitung über JAK2 zur Steuerung der Zytokin-abhängigen Genexpression

Erläuterung: Schematische und vereinfachte Darstellung

Abkürzungen: AKT: Proteinkinase B; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; MEK: Kinase der MAPK; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; P: Phosphat; PI3K: Phosphatidylinositol-3'-Kinase; RAF: Rasch wachsendes Fibrosarkom (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma); RAS: Ratten-Sarkom (Rat Sacroma); STAT: Signaltransduktor und Aktivator der Transkription.

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (Quintás-Cardama 2011).

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 2018; Griesshammer 2023). Die Punktmutation V617F führt in der Kinase JAK2 zum Austausch der Aminosäure Valin (V) an Position 617 durch Phenylalanin (F). Dadurch ist die regulatorische JAK-Homologie-Domäne (JAK Homology Domain, JH) 2 verändert und deren autoinhibitorische Funktion negativ beeinflusst, sodass daraus eine konstitutive Aktivierung der

JH1 resultiert (Hubbard 2018). Ebenso führen Mutationen in MPL oder CALR zur ständigen Aktivierung von JAK2 (siehe Abbildung 2-2) (Araki 2016; Chachoua 2016; Marty 2016). 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 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 2008). Dazu gehören die essentielle Thrombozythämie (ET), Polycythaemia Vera (PV) und die PMF. Aus ET und PV kann eine sekundäre Myelofibrose entstehen (Post-ET-MF, Post-PV-MF).

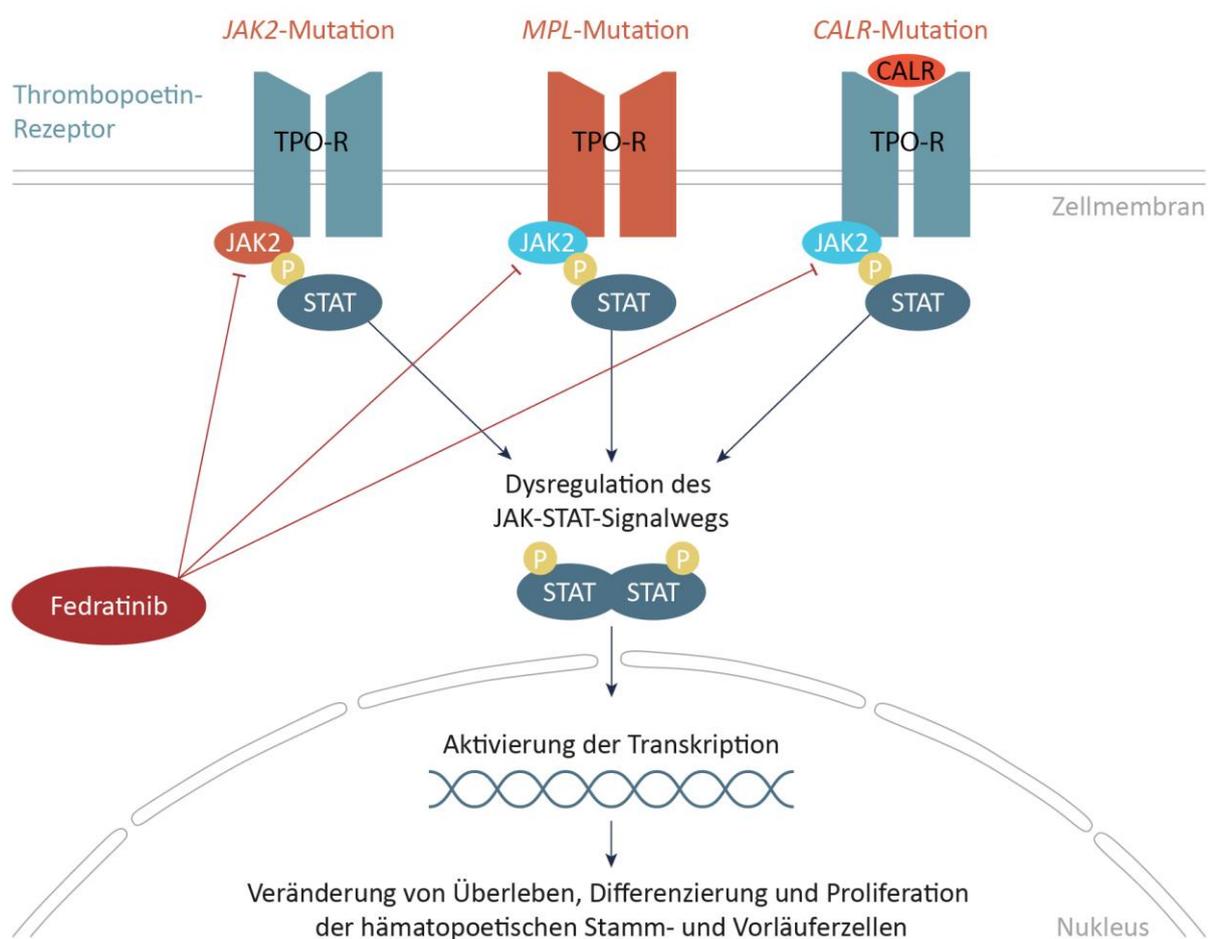


Abbildung 2-2: Konstitutive Aktivierung von JAK2 und Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges durch JAK2-, MPL- oder CALR-Mutationen

Erläuterung: 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 Myelofibrose bei. Schematische und vereinfachte Darstellung.

Abkürzungen: CALR: Calreticulin; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; MF: Myelofibrose; MPL: Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen; P: Phosphat; STAT: Signaltransduktor und Aktivator der Transkription; TPO-R: Thrombopoietin-Rezeptor.

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (Griesshammer 2017).

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

Im Entstehungsprozess einer PMF spielen Megakaryozyten und mesenchymale Zellen eine zentrale Rolle. Neben ihrer Funktion der Thrombozytenproduktion und -freisetzung bilden Megakaryozyten eine Vielzahl von Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Enzymen und extrazellulären Matrixproteinen, welche direkt zur Fibrosierung des Knochenmarks beitragen. Die freigesetzten Zytokine und Faktoren spielen in diesem Zusammenhang insbesondere für die Vaskularisation, Matrixstabilität und Aktivierung mesenchymaler Zellen eine fundamentale Rolle (Gangat 2020; Garmezzy 2021; Malara 2018). Megakaryozytäre Proliferation und Atypien zählen zu den aktuellen Diagnosekriterien der PMF (Griesshammer 2023). Konkret produzieren die mutierten Megakaryozyten große Mengen des transformierenden Wachstumsfaktors beta (Transforming Growth Factor beta, TGF- β) und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), welche jeweils Fibroblasten und Stromazellen übermäßig stimulieren, bzw. für die vermehrte Angiogenese im Knochenmark verantwortlich sind (Desterke 2015).

Infolge dessen 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 2015). Entsprechend sind die Plasmaspiegel zahlreicher proinflammatorischer Zytokine, Wachstumsfaktoren und proangiogenetischer Faktoren bei MF-Patient:innen erhöht (Tefferi 2011).

Es ist bekannt, dass das Risiko einer Progression von PV oder ET zu einer Myelofibrose bei Patient:innen mit mutiertem JAK2 höher ist (Kralovics 2005). Weitere Mutationen und die Mikroumgebung der hämatopoetischen Stammzellen können den individuellen Verlauf der Erkrankung beeinflussen (Kota 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 2023). Inflammation und extramedulläre Blutbildung können zur Vergrößerung des jeweiligen Organs führen (Splénomegalie bzw. Hepatomegalie). Die Splénomegalie ist für Patient:innen z. B. als Völlegefühl oder abdominale Schmerzen zu spüren und kann zudem zu einem Milzinfarkt führen. Durch die ineffiziente Hämatopoese entwickeln viele MF-Patient:innen außerdem eine Anämie und Thrombozytopenie und damit verbundene Symptome wie Fatigue und Blutungen sowie einer fatalen Exazerbation bestehender Komorbiditäten. Als weitere Symptome kommen konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust) sowie Pruritus hinzu, die aus der übermäßigen Zytokinproduktion resultieren (siehe Abbildung 2-3) (Mughal 2014).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

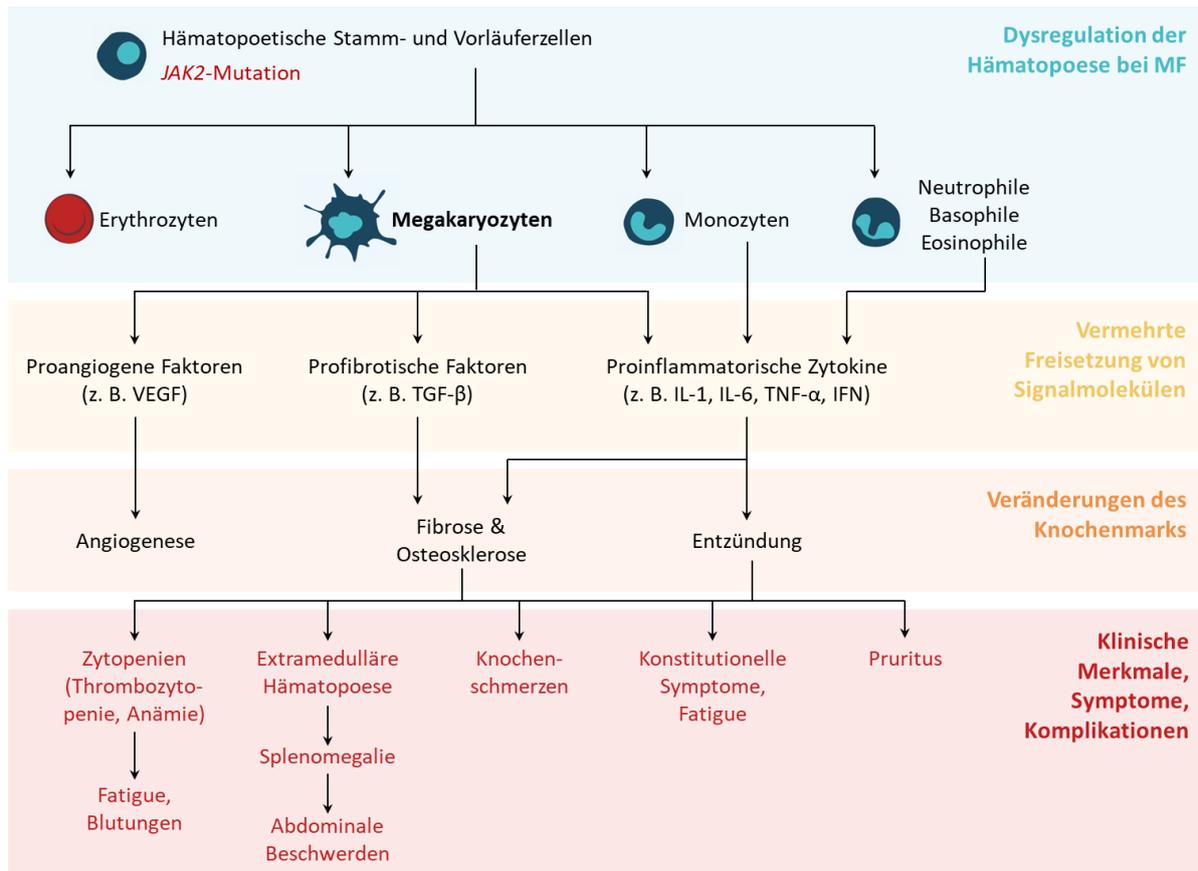


Abbildung 2-3: Dysregulation der Hämatopoese durch JAK2-Mutation bei Myelofibrose

Abkürzungen: 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).

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (Verstovsek 2010).

Folgen der Dysregulation der JAK-STAT-Signalwege

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. Eine Zulassung für die Behandlung der Myelofibrose hat Ruxolitinib als JAK1/2-Inhibitor. Mit Fedratinib wurde im Februar 2021 ein spezifischer JAK2-Inhibitor für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie und anderer Symptome der Myelofibrose zugelassen. Seit Februar 2024 steht den Patient:innen in Deutschland zudem der JAK1/2-Inhibitor Momelotinib zur Verfügung. Auch Momelotinib ist zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie

oder Symptomen bei erwachsenen Patient:innen, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden, indiziert. Im Gegensatz zur Zulassung von Fedratinib und Ruxolitinib ist die Zulassung von Momelotinib aber auf die Behandlung von Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie eingeschränkt (GSK 2024). In den Leitlinien wird Momelotinib als weiterer Therapieansatz erwähnt, der jedoch noch keinen Behandlungsstandard darstellt (Griesshammer 2023; NCCN 2024). Fedratinib deckt im Gegensatz zu Momelotinib das Anwendungsgebiet uneingeschränkt ab.

Wirkmechanismus von Fedratinib

Fedratinib ist ein niedermolekularer Wirkstoff, der von den zytoplasmatischen Tyrosinkinasen der JAK-Familie selektiv JAK2 hemmt. Als ATP-kompetitiver Tyrosinkinaseinhibitor bindet Fedratinib an die aktive Konformation der Kinase (Typ-I-Inhibitor) und kann dabei sowohl an die ATP-Bindestelle als auch an die Substratbindestelle binden (Kesarwani 2015; Ragheb 2020; Vainchenker 2018; Zhou 2014). Fedratinib zeigt eine deutlich höhere Selektivität für JAK2 im Vergleich zu den anderen Kinasen der JAK-Familie wie JAK1, JAK3 und TYK2. Diese hohe Spezifität unterscheidet Fedratinib von Ruxolitinib, das sowohl JAK1 als auch JAK2 hemmt (Zhou 2014). Bei MF-Patient:innen kann sowohl die krankheitsbedingte Splenomegalie als auch die Symptomlast durch die Myelofibrose durch Fedratinib klinisch bedeutsam verbessert werden (Harrison 2017b; Harrison 2020; Pardanani 2015; Talpaz 2021).

Zusammengefasst basiert der Wirkmechanismus des JAK2-Inhibitors Fedratinib auf der Hemmung der übermäßigen Aktivität des JAK-STAT-Signalweges, der hauptursächlichen pathophysiologischen Veränderung bei Myelofibrose (Wernig 2008). Fedratinib bindet und inhibiert JAK2 unabhängig davon, ob JAK2 selbst oder einer der Signalkaskade vorgelagerten Faktoren (CALR, MPL) mutiert ist (siehe Abbildung 2-2). Durch die Hemmung der Überaktivierung des JAK-STAT-Signalweges kann Fedratinib die krankheitsbedingte Splenomegalie und die Symptomlast der MF-Patient:innen signifikant verringern sowie die Lebensqualität der Patient:innen verbessern (Harrison 2017b; Harrison 2019; Harrison 2020; Harrison 2023; Harrison 2024; Mesa 2019; Pardanani 2015; Talpaz 2021).

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. ^b	ja	08.02.2021	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>b: Für das vorliegende Nutzendossier sind ausschließlich diejenigen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bewertungsrelevant.</p> <p>Abkürzungen: JAK: Janus-assoziierte Kinase; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia.</p>			

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

Die Angaben sind der aktuellen Fachinformation von Fedratinib (Inrebic[®]) entnommen (BMS 2024).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
nicht zutreffend	-

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.

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

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

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation von Fedratinib (Inrebic®) 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. et al. 2016. *Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms*. Blood 127 (10), S. 1307–1316.
2. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. 2018. *The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion*. Blood Cancer J 8 (2), S. 15.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Inrebic® 100 mg Hartkapseln. Mai 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.01.2025.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. 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 (13), S. 2895–2901.
5. Chachoua I., Pecquet C., El-Khoury M. et al. 2016. *Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants*. Blood 127 (10), S. 1325–1335.
6. Crodel C. C., Jentsch-Ullrich K., Koschmieder S. et al. 2020. *Frequency of infections in 948 MPN patients: a prospective multicenter patient-reported pilot study*. Leukemia 34 (7), S. 1949–1953.
7. Desterke C., Martinaud C., Ruzehaji N. et al. 2015. *Inflammation as a Keystone of Bone Marrow Stroma Alterations in Primary Myelofibrosis*. Mediators Inflammation 2015 (2015), S. 1–16.
8. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. 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*. Journal of Clinical Oncology 29 (4), S. 392–397.
9. Gangat N. und Tefferi A. 2020. *Myelofibrosis biology and contemporary management*. Br J Haematol 191 (2), S. 152–170.
10. Garmezzy B., Schaefer J. K., Mercer J. et al. 2021. *A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management*. Blood Reviews 45 (n. a.), S. 100691.
11. Ghoreschi K., Laurence A. und O'Shea J. J. 2009. *Janus kinases in immune cell signaling*. Immunological Reviews 228 (1), S. 273–287.
12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. *Omjjara Filmtabletten. Januar 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.01.2025.
13. Griesshammer M., Baerlocher G. M., Döhner K. et al. 2023. *Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 13.01.2025.
14. Griesshammer M. und Sadjadian P. 2017. *The BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of JAK inhibitors in the therapeutic armamentarium*. Expert Opinion Pharmacotherapy 18 (18), S. 1929–1938.
15. Grinfeld J., Nangalia J., Baxter E. J. et al. 2018. *Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms*. The New England Journal of Medicine 379 (15), S. 1416–1430.

16. Harrison C. N., Koschmieder S., Foltz L. et al. 2017a. *The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey*. *Annals of Hematology* 96 (10), S. 1653–1665.
17. Harrison C. N., Mesa R., Talpaz M. et al. 2023. *Efficacy and Safety of Fedratinib in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Results from the Phase 3 Randomized FREEDOM2 Study*. *Blood* 142 (Supplement 1), S. 3204.
18. Harrison C. N., Mesa R., Talpaz M. et al. 2024. *Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Haematology* 11 (10), S. e729-e740.
19. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. 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*. *The Lancet: Haematology* 4 (7), S. e317-e324.
20. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. 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 (Supplement_1), S. 2207.
21. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. 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*. *American Journal of Hematology* 95 (6), S. 594–603.
22. Hubbard S. R. 2018. *Mechanistic Insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase*. *Frontiers Endocrinology* 8 (n.a.), S. 361.
23. Hulcrantz M., Wilkes S. R., Kristinsson S. Y. et al. 2015. *Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study*. *Journal of Clinical Oncology* 33 (20), S. 2288–2295.
24. Iurlo A., Cattaneo D. und Gianelli U. 2019. *Blast Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: Risk Factors, Biological Findings, and Targeted Therapeutic Options*. *International Journal of Molecular Sciences* 20 (8), S. 1839.
25. Kesarwani M., Huber E., Kincaid Z. et al. 2015. *Targeting substrate-site in Jak2 kinase prevents emergence of genetic resistance*. *Scientific Reports* 5 (n.a.), S. 14538.
26. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A. S. et al. 2013. *Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms*. *The New England Journal of Medicine* 369 (25), S. 2379–2390.
27. Kota J., Caceres N. und Constantinescu S. N. 2008. *Aberrant signal transduction pathways in myeloproliferative neoplasms*. *Leukemia* 22 (10), S. 1828–1840.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Kralovics R., Passamonti F., Buser A. S. et al. 2005. *A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders*. The New England Journal of Medicine 352 (17), S. 1779–1790.
29. Landtblom A. R., Andersson T. M., Dickman P. W. et al. 2020. *Risk of infections in patients with myeloproliferative neoplasms—a population-based cohort study of 8363 patients*. Leukemia 35 (n.a.), S. 476–484.
30. Malara A., Abbonante V., Zingariello M. et al. 2018. *Megakaryocyte Contribution to Bone Marrow Fibrosis: many Arrows in the Quiver*. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 10 (1), S. e2018068.
31. Marty C., Pecquet C., Nivarthi H. et al. 2016. *Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis*. Blood 127 (10), S. 1317–1324.
32. Mesa R., Miller C. B., Thyne M. et al. 2016. *Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey*. BMC Cancer 16 (n. a.), S. 167.
33. Mesa R. A., Schaap N., Vannucchi A. M. 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 (Supplement_1), S. 704.
34. Mughal T. I., Vaddi K., Sarlis N. J. et al. 2014. *Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes*. International Journal of General Medicine 7 (n. a.), S. 89–101.
35. Nangalia J., Massie C. E., Baxter E. J. et al. 2013. *Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2*. The New England Journal of Medicine 369 (25), S. 2391–2405.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2024*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/guidelines/category_1, abgerufen am: 13.01.2025.
37. Pardanani A., Harrison C., Cortes J. E. et al. 2015. *Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncology 1 (5), S. 643–651.
38. Petruk C. und Mathias J. 2020. *The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View*. Advances in Therapy 37 (5), S. 2050–2070.
39. Pikman Y., Lee B. H., Mercher T. et al. 2006. *MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia*. PLoS Med 3 (7), S. e270.
40. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Cortes J. et al. 2011. *Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond*. Nature Reviews Drug Discovery 10 (2), S. 127–140.

41. Ragheb M., Harrison C. N. und McLornan D. P. 2020. *Current and future role of fedratinib in the treatment of myelofibrosis*. *Future Oncology* 16 (6), S. 175–186.
42. Rungjirajittranon T., Owattanapanich W., Ungprasert P. et al. 2019. *A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms*. *BMC Cancer* 19 (1), S. 184.
43. Talpaz M. und Kiladjan J. J. 2021. *Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis*. *Leukemia* 35 (n. a.), S. 1–17.
44. Tefferi A. 2016. *Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *American Journal of Hematology* 91 (12), S. 1262–1271.
45. Tefferi A., Lasho T. L., Jimma T. et al. 2012. *One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience*. *Mayo Clinic Proceedings* 87 (1), S. 25–33.
46. Tefferi A., Vaidya R., Caramazza D. et al. 2011. *Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study*. *Journal of Clinical Oncology* 29 (10), S. 1356–1363.
47. Vainchenker W. und Constantinescu S. N. 2013. *JAK/STAT signaling in hematological malignancies*. *Oncogene* 32 (21), S. 2601–2613.
48. Vainchenker W. und Kralovics R. 2017. *Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms*. *Blood* 129 (6), S. 667–679.
49. Vainchenker W., Leroy E., Gilles L. et al. 2018. *JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders*. *F1000Research* 7 (n.a.), S. 82.
50. Vallapureddy R. R., Mudireddy M., Penna D. et al. 2019. *Leukemic transformation among 1306 patients with primary myelofibrosis: risk factors and development of a predictive model*. *Blood Cancer Journal* 9 (2), S. 12.
51. Verstovsek S. 2010. *Therapeutic potential of Janus-activated kinase-2 inhibitors for the management of myelofibrosis*. *Clinical Cancer Research* 16 (7), S. 1988–1996.
52. Wernig G., Kharas M. G., Okabe R. et al. 2008. *Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera*. *Cancer Cell* 13 (4), S. 311–320.
53. Zhou T., Georgeon S., Moser R. et al. 2014. *Specificity and mechanism-of-action of the JAK2 tyrosine kinase inhibitors ruxolitinib and SAR302503 (TG101348)*. *Leukemia* 28 (2), S. 404–407.