



GERMAN
STUDY
GROUP
MPN



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. Juli 2021

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V

Fedratinib

veröffentlicht am 15. Juni 2021

Vorgangsnummer 2021-03-15-D-650

IQWiG Bericht Nr. 1135

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Fedratinib (Inrebic®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Milzansprechraterate
 4. 3. 2. 2. Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Fedratinib (Inrebic®) betrifft das dritte neue Arzneimittel für die Therapie myeloproliferativer Erkrankungen, nach Ruxolitinib und Roppeginterferon. Fedratinib ist zugelassen zur Therapie der primären Myelofibrose (MF) sowie der sekundären Myelofibrose, nach Polycythaemia vera (PV) oder Essentieller Thrombozythämie (ET). Die Zulassungsindikation von Fedratinib ist unabhängig von der Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Fedratinib

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Fedratinib sind zwei Studien:
 - JAKARTA: randomisierte, dreiarmlige Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie bei Patient*innen ohne Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor.
 - JAKARTA2: einarmige Phase-2-Studie bei Patient*innen nach Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor.
- Fedratinib führte bei nicht-vorbehandelten Patient*innen im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der Milzgröße und zur Reduktion MF-assoziiertes Symptome. Zum Datenschnitt im Jahr 2013 lagen zu wenige Ereignisse zur Erfassung des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit vor.
- Fedratinib führte bei vorbehandelten Patient*innen im intraindividuellen Vergleich ebenfalls zur Reduktion der Milzgröße und zur klinisch relevanten Linderung von belastenden Symptomen. Die Effekte sind weniger ausgeprägt als bei nicht-vorbehandelten Patient*innen.
- Die Mehrzahl der schweren unerwünschten Ereignisse betreffen Laborwerte. Das im Jahr 2013 zum Abbruch der Zulassungsstudien führende Auftreten von Wernicke-Enzephalopathien bei einer Dosierung von 500 mg / Tag ist durch die Hemmung der Aufnahme von Thiamin (Vitamin B1) durch Fedratinib verursacht. Die Überwachung der Thiamin-Spiegel ist Bestandteil des Nebenwirkungsmanagements.
- Die jetzt zugelassene Dosierung von Fedratinib liegt bei 400 mg / Tag.

Fedratinib ist ein weiterer, wirksamer JAK-Inhibitor. Wir sehen den Stellenwert von Fedratinib vor allem bei Patient*innen, die auf Ruxolitinib nicht (mehr) ansprechen oder Ruxolitinib nicht tolerieren. Hier besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf mit kurzer Lebenserwartung.

Aufgrund der schmalen Datenbasis halten wir anwendungsbegleitende Maßnahmen in Form eines Registers für sinnvoll, welches auch die Vergleichstherapien abbildet.

2. Einleitung

Die Myelofibrose ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen [1]. Durch eine Dysregulation des JAK2-Signalwegs kommt es zu einer abnormen Proliferation der Hämatopoese und einer pathologisch gesteigerten Freisetzung verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren mit Veränderung des Knochenmarkstromas und Faserbildung. Die Myelofibrose kann entweder de novo als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia Vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) als sogenannte post-PV- (post-PV-MF) bzw. post-ET-Myelofibrose (post-ET-MF) entstehen, die auch als sekundäre Myelofibrosen bezeichnet werden.

Die diagnostischen Kriterien wurden zuletzt von der WHO im Jahr 2016 aktualisiert [2]. Hier wurde auch erstmals die neue Entität der präfibrotischen (präPMF) neben der fibrotischen (overt fibrotic PMF) primären Myelofibrose definiert. Charakteristisch für die präPMF ist eine initiale Thrombozytose, wohingegen bei der PMF oft anfangs schon eine Anämie vorliegt. Eine Splenomegalie bei Diagnose ist eher für eine PMF typisch (bei PMF in 82,8%, bei präPMF in 63,7%).

3. Stand des Wissens

Die Prognose wird in erster Linie vom Alter der Patienten sowie von hämatologischen und genetischen Parametern bestimmt. Die häufigste genetische Aberration ist die Mutation *JAK2V617F* im Gen der aktivierten Janus-Kinase-2, gefolgt von *Calreticulin-* (*CALR*-) und *Thrombopoetin-Rezeptor* (*MPL*-) Mutationen. Bei ca. 9% der Patienten liegt keine dieser drei Mutationen vor, weshalb diese Patienten als „triple-negativ“ bezeichnet werden. Die „triple-negative“ Myelofibrose hat eine signifikant schlechtere Prognose.

Zusätzlich zu den „Driver Mutationen“ *JAK2*-, *CALR*- und *MPL* finden sich nicht selten weitere Genmutationen. Diese ‚non-Driver‘ oder ‚Passanger‘ Mutationen sind nicht MPN-spezifisch, da sie auch bei anderen myeloischen Neoplasien vorliegen können. Bei der PMF gelten die Mutationen in *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* als sogenannte molekulare Hoch-Risikomutationen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.

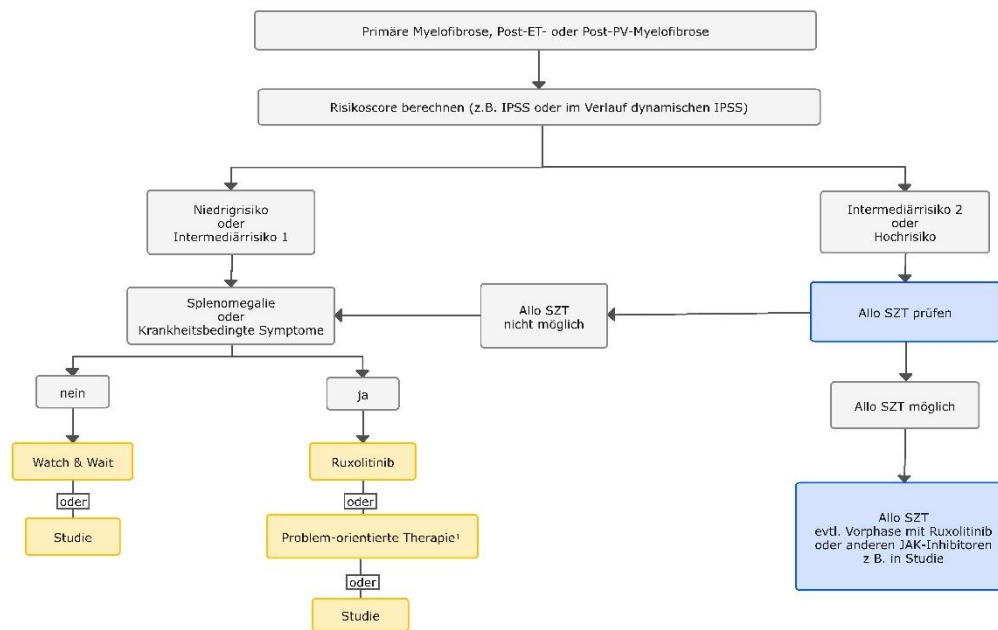
Zu den häufigsten Todesursachen der PMF gehören die Transformation in eine akute myeloische Leukämie, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen. Einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie ist in der Regel bei geeigneten Patienten mit ungünstiger Prognose, d.h. Intermediärrisiko-2 bzw. Hochrisiko, indiziert. Für die symptomatische Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung [1].

In den letzten Jahren hat sich die gezielte orale Therapie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib zu einer fest etablierten Therapie der Myelofibrose entwickelt [3, 4]. Die Analysen der Überlebenszeit der zusammen ausgewerteten Zulassungsstudien COMFORT-I und II zeigten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 5,3 vs 3,8 Jahre; HR 0,70; p = 0,0065) [5 -7]. Gleichzeitig beeinflusst Ruxolitinib die MF-assoziierte Morbidität durch Linderung von Symptomen und Reduktion der Splenomegalie.

In den Zulassungsstudien zu Ruxolitinib haben nach 3 Jahren etwa 50-60% und nach 5 Jahren etwa 72% der Patient*innen die Therapie aufgrund eines Verlusts der Wirksamkeit oder aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen [6, 7]. Weitere JAK-Inhibitoren und andere Arzneimittel wurden und werden in klinischen Studien getestet, sind allerdings bisher nicht zugelassen worden [8].

Ein Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur von Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV- Myelofibrose [1]



Legende: Problemorientierte Therapie: Erythropoetin, Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea, (Peg-)Interferon, Steroide, Androgene oder Imide

In den Zulassungsstudien zu Ruxolitinib haben nach 3 Jahren etwa 50% und nach 5 Jahren etwa 72% der Patient*innen die Therapie aufgrund eines Verlusts der Wirksamkeit oder aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen [6, 7].

Weitere JAK-Inhibitoren und andere Arzneimittel wurden und werden in klinischen Studien getestet, sind allerdings bisher nicht zugelassen worden [8].

Fedratinib ist ein oraler, selektiver JAK2-Inhibitor. Daten zur Wirksamkeit in Phase-II-Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Fedratinib bei der Myelofibrose

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)
JAKARTA [9, 10], Dossier	keine JAKi-Vorbehandlung	Placebo	Fedratinib	192	1,0 vs 46,9 ⁷ p < 0,0001	25,9 vs 61,5 p = 0,0001	12,6 vs 7,3 n. s. ⁹
JAKARTA2 [11-13], Dossier	nach JAKi-Vorbehandlung		Fedratinib	97	20,6 ⁸	23,7	n. a. ¹⁰

¹ N – Anzahl Patienten; ² Rate der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 35\%$, nach 24 Wochen, ³ HR – Hazard Ratio, Konfidenzintervall in Klammern; ⁴ Rate der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik $\geq 50\%$ nach der modifizierten MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form), Gesamtscore nach 24 Wochen, ⁵ ÜL – Rate verstorbener Patient*innen; ⁶ JAKi – JAK-Inhibitoren; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; , ggf. mit Konfidenzintervall; ⁸ nach 6 Zyklen; ⁹ n. s. – nicht signifikant; ¹⁰ n. a. – nicht ausgewertet

Auf der Basis dieser Daten wurde Fedratinib von der FDA im August 2019, von der EMA im Februar 2021 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Fedratinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung sind folgende Vergleiche sinnvoll:

- Erstlinientherapie: Ruxolitinib
- nach JAKi-Vorbehandlung: Best supportive Care

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung sind JAKARTA und JAKARTA 2.

JAKARTA ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit drei Studienarmen:

- Placebo
- Fedratinib 400 mg
- Fedratinib 500 mg

Die Studie startete im Dezember 2011. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Studie wurde im November 2013 aufgrund des Auftretens einer Wernicke-Encephalopathie bei 8 Patient*innen gestoppt. Alle waren im Fedratinib 500-Arm behandelt worden. Datenschnitt war der 1. Mai 2013.

JAKARTA2 ist eine offene, internationale, multizentrische Phase-II-Studie. Die Studie startete im April 2012. Alle Patient*innen wurden mit Fedratinib 400 mg behandelt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Datenschnitt war der 7. Mai 2014.

Die Daten der Zulassungsstudien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9-13].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt von JAKARTA, kein Endpunkt von JAKARTA2. Zum Zeitpunkt der Datenschnitte beider Zulassungsstudien waren nur wenige Ereignisse aufgetreten. Aktualisierte Daten liegen nicht vor. Eine Bewertung von Fedratinib aufgrund der vorliegenden Daten ist nicht möglich.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Milzansprechrage

Die Milzansprechrage (= Reduktion des Milzvolumens) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Als Kriterium des Ansprechens war eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ (entsprechend einer 50%-igen Reduktion der Milzlänge) festgelegt worden. Dieses Kriterium ist sinnvoll, da die Milzgröße ein gutes Maß für Aktivität und Progress der PMF ist, und belastende Beschwerden verursachen kann. In JAKARTA lag die Rate signifikanter Reduktionen der Milzgröße bei etwa 47%, im Kontrollarm bei 1%. In JAKARTA2, d. h. bei den vorbehandelten Patient*innen lag die Rate signifikanter Reduktionen der Milzgröße bei etwa 20%.

4. 3. 2. 2. Symptomatik

In den JAKARTA-Studien wurden Myelofibrose (MF) - bedingte Symptome mittels des MFSAF-Fragebogens erhoben. Er erfasst MF-charakteristische Symptome wie linksseitige Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Myalgie oder Knochenschmerzen und fasst sie in einem Summenscore (Total Symptom Score [TSS]) zusammen. In JAKARTA zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch hoch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Summenscore und in der Mehrzahl der Einzel-faktoren.

In JAKARTA2 zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Symptome gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline).

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome

In der Studie JAKARTA wurde die Lebensqualität mittels der visuellen Analogskala EQ-5D-VAS erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Allerdings zeigte sich in der Fedratinib-Gruppe eine signifikante Verbesserung der krankheitsassoziierten Symptome, welche anhand des Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF) erhoben wurden, gegenüber der Placebo-Gruppe.

In der Studie JAKARTA2 wurden Lebensqualität und Parameter des Patient-reported Outcome mittels des EORTC QLQ-C30-Instruments erhoben. Hier zeigte sich mit bei den Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust bis zum Ende von Zyklus 6 eine statistisch signifikante Reduktion (Verbesserung) gegenüber dem Ausgangsbefund.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in JAKARTA häufiger unter Fedratinib als im Placebo-Arm auf (54,2 vs 36,8%). Am häufigsten traten Anämie (31,2%), Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (21,9%), Thrombozytopenie (6,3%) und Wernicke-Encephalopathie (10,4%) auf.

In JAKARTA2 lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag bei 60,8%. Am häufigsten traten Anämie (32%), Blutungen (22,7%), Thrombozytopenie (21,6%), Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (11,3%) und Wernicke-Encephalopathie (13,4%) auf.

5. Bericht des G-BA

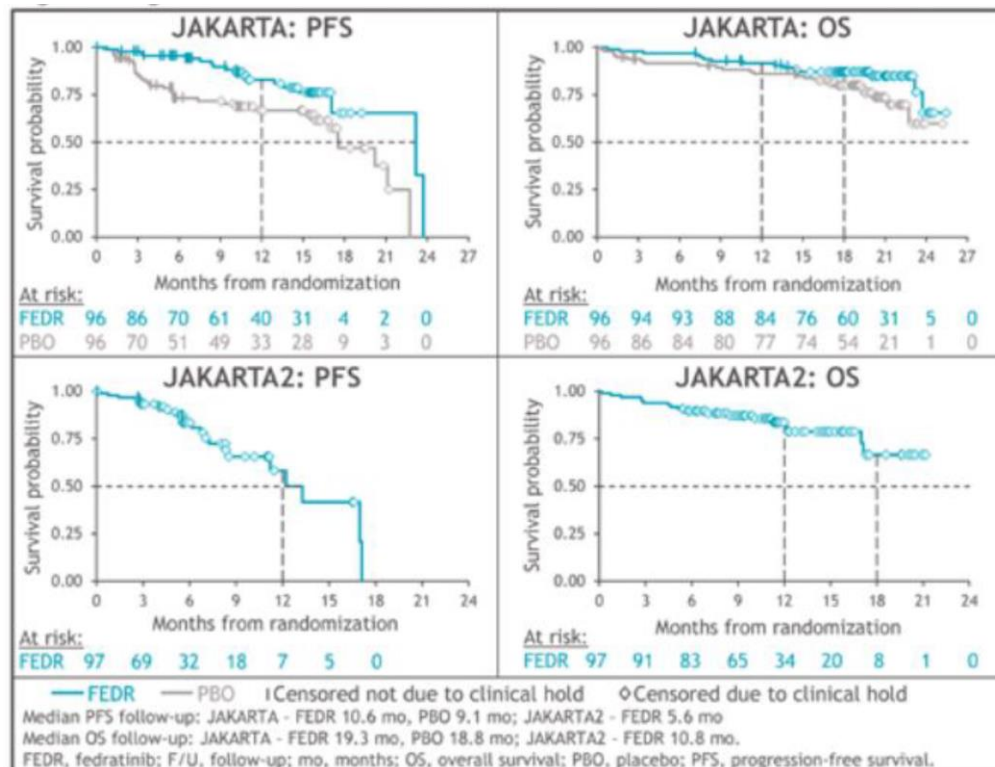
Der Bericht des G-BA ist detailliert. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung wird ein signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib gegenüber Placebo beim Symptomansprechen festgestellt. Bei der Rate unerwünschter Ereignisse sind signifikante Unterschiede bzgl. Anämie (zugunsten Fedratinib) und Sekundärmalignome (zugunsten Fedratinib) festgestellt. Der Endpunkt „Milzansprechen mittels MRT/CT“ wird in der Nutzenbewertung als „ergänzend berücksichtigt“.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Fedratinib ist ein wirksamer JAK-Inhibitor. In JAKARTA und JAKARTA2 führt Fedratinib zur Reduktion der Milzgröße und zur Linderung MF-assoziierten Symptome, in JAKARTA gegenüber Placebo, in JAKARTA2 gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung halten wir diese Aspekte für besonders relevant.

Mortalität

Der wichtigste Endpunkt für Patient*innen ist eine Verlängerung der Überlebenszeit. Der Nachweis der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in den COMFORT-Studien führte für Ruxolitinib zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens durch den G-BA. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt von JAKARTA. Allerdings lagen zum Datenschnitt nur wenige Ereignisse vor. Die aktuell (11. Juni 2021) auf dem Kongress der European Hematology Association (EHA) vorgestellten Ergebnisse zu JAKARTA und JAKARTA2 entsprechen den Daten des Dossiers, siehe Abbildung 2 [14].



Eine Aktualisierung der Daten wurde nicht durchgeführt.

In JAKARTA2 war die Überlebenszeit kein Endpunkt der Studie. Das ist verständlich. Aus Nachbeobachtungen und Registern liegen inzwischen Daten zum Verlauf von MF-Patient*innen nach Vorbehandlung mit Ruxolitinib vor, hier wären qualitativ hochwertige Vergleiche möglich.

Daten zur Wirksamkeit von Fedratinib im Vergleich mit Best Supportive Care werden auch in der im Jahr 2019 gestarteten Phase-3-Studie FREEDOM generiert.

Symptome / Lebensqualität

Ein weiterer, wichtiger Endpunkt bei Patient*innen mit primärer oder sekundärer MF ist Lebensqualität. Das bedeutet vor allem Linderung von Symptomen. Dieser Endpunkt wurde in JAKARTA im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant und klinisch relevant erreicht. In der nicht-vergleichenden Studie JAKARTA2 zeigten sich ebenfalls deutliche Verbesserungen im intraindividuellen Verlauf.

Milzgröße

Die Milzgröße ist ein guter Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie bei der MF. Die Milzansprechrage war primärer Studienendpunkt in den beiden Zulassungsstudien. Eine Splenomegalie

kann per se symptomatisch durch Druckgefühl im linken Oberbauch und/oder durch Einengung des Magenvolumens sein, allerdings nur bei einem Teil der Patient*innen. In der Zusammenschau mit den Symptomen ist die Reduktion der Milzgröße ein relevanter Endpunkt.

Nebenwirkungen

Die Mehrzahl der Fedratinib-assoziierten Nebenwirkungen liegen im Laborbereich und sind klinisch nicht symptomatisch. Sie betreffen vor allem hämatologische Parameter und sind zur Steuerung der Dosierung relevant. Die beschriebenen Erhöhungen von Pankreatitis-assoziierten Enzymen (Amylase, Lipase) sind in der Regel nicht symptomatisch.

Relevant ist die beschriebene Wernicke-Encephalopathie. Sie führte zum Abbruch der Studien. Eine Wernicke-Encephalopathie tritt am häufigsten bei Alkoholkranken auf und ist durch einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) verursacht. Das ist auch die Ursache für das Auftreten der Wernicke-Encephalopathie bei anderen Erkrankungen mit längerdauernder Mangelernährung. Fedratinib ist ein Inhibitor des humanen Thiamintransporters (hTHTR2). Die Wernicke-Encephalopathie trat vor allem im dritten Arm der JAKARTA-Studie mit der Dosierung von 500 mg Fedratinib auf. Jetzt ist die regelmäßige Überwachung des Thiaminspiegels fester Bestandteil des Nebenwirkungsmanagements von Fedratinib.

In vitro führt Fedratinib zu einer geringeren Suppression von T- und NK-Zellen als Ruxolitinib. Das kann zu einer Verringerung infektiöser Komplikationen führen [15]

Arzneimittel-Interaktionen

Die gleichzeitige Verabreichung von Fedratinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Wirkspiegel von Fedratinib und erhöht das Risiko von Nebenwirkungen. Auf diese Arzneimittelinteraktionen wird in zwischen im Rahmen von Leitlinien direkt hingewiesen, https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/arzneimittelinteraktionen/@_@guideline/html/index.html .

Stellenwert von Fedratinib im Therapie-Algorithmus

Fedratinib ist zur Anwendung in der Erst- und Zweitlinientherapie zugelassen. Die Daten zur Wirksamkeit suggerieren eine ähnliche Wirksamkeit wie Ruxolitinib, allerdings fehlen die Daten zur progressionsfreien und zur Gesamtüberlebenszeit.

Deshalb sehen wir den Stellenwert von Fedratinib vor allem in der Verfügbarkeit einer weiteren Therapieoption bei Patienten mit symptomatischer PMF, insbesondere für Patient*innen, die auf Ruxolitinib nicht (mehr) ansprechen oder Ruxolitinib nicht tolerieren. Hier besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf mit kurzer Lebenserwartung.

Aufgrund der insgesamt schmalen Datenbasis halten wir anwendungsbegleitende Maßnahmen in Form eines Registers, welches auch die Vergleichstherapien abbildet (z. B. das Register der German Study Group für Myeloproliferative Neoplasien), für sinnvoll. Hierdurch würde in einem „Real-World“-Setting die Validierung des Einflusses von Fedratinib auf Patienten-orientierte Outcome-Parameter (MPN-SAF Symptomfragebögen), das Überleben (insbesondere nach Ruxolitinib-Therapie) sowie das spezifische Nebenwirkungsprofil (u.a. Zoster- und andere Virusinfektionen) ermöglicht.

7. Literatur

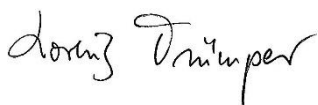
1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)

2. Griebhammer M, Petrides PE, Lengfelder E: Primäre Myelofibrose (PMF). Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>
3. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al.: JAK Inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 366: 787-798, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556)
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366:799-807, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557)
5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results for a median 2-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica 98:1865-1871, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888)
6. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al.: Three-year efficacy, safety and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood 122:4047-4053, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888)
7. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol. 2017;10(1):156. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Venugopal S, Mascarenhas J: Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms. J Hematol Oncol 13:162, 2020. DOI: [10.1186/s13045-020-00995-y](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00995-y)
9. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE et al.: Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 1:643-651, 2015. DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.1590](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1590)
10. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Patient-reported Effects of Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2, on Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in the Randomized, Placebo-controlled, Phase III JAKARTA Trial Hemasphere 5:e555, 2021. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000553](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000553)
11. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. Lancet Haematol 4:e317-324, 2017. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30088-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30088-1)
12. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib Improves Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Patient-reported Outcomes from the Phase II JAKARTA2 Trial. Hemasphere 5:e562, 2021. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000562](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000562)
13. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. Am J Hematol 95:594-603, 2020. DOI: [10.1002/ajh.25777](https://doi.org/10.1002/ajh.25777)
14. Harrison CN, Kiladjian JJ, Verstovsek S et al.: OVERALL AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN PATIENTS TREATED WITH FEDRATINIB AS FIRST-LINE MYELOFIBROSIS (MF) THERAPY AND AFTER PRIOR RUXOLITINIB (RUX): RESULTS FROM THE JAKARTA AND JAKARTA2 TRIALS. EHA 2021. <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324611/claire.harrison.overall.and.progression-free-survival.in.patients.treated.with.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D29343>
15. Asaan A, La Motte-Mohs R, Hagner P, Thakurta A et al.: FEDRATINIB DEMONSTRATES LIMITED SUPPRESSION OF T- AND NATURAL KILLER- (NK) CELL ACTIVITY EX VIVO COMPARED WITH RUXOLITINIB AT CLINICALLY RELEVANT DOSES EHA 2021. <https://library.eha->

[web.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324785/aarif.ahsan.fedratinib.demonstrates.limited.suppression.of.t-and.natural.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1](https://www.dgho.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324785/aarif.ahsan.fedratinib.demonstrates.limited.suppression.of.t-and.natural.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Konstanze Döhner (Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin III, Ulm), Prof. Dr. Martin Griebhammer (Klinik für Hämatologie/Onkologie, Johannes Wesling Klinikum, Minden), Prof. Dr. Steffen Koschmieder (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV, Aachen), Prof. Dr. Eva Lengfelder (Universitätsklinikum Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) und Dr. Juliana Schwaab (Universitätsklinikum Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand