

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 129-2023/V1/25042023**

# **Informe de Posicionamiento Terapéutico de Fedratinib (Inrebic®) en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial**

**Fecha de publicación: 25/04/2023**

## **INTRODUCCIÓN**

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que puede presentarse de novo como mielofibrosis primaria (MFP) o tras la transformación de una policitemia vera (PV) como mielofibrosis posterior a policitemia vera (MFPPV) o de una trombocitemia esencial (TE) como mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial (MFPTE).

La MF se caracteriza por citopenias y / o citosis, leucoeritroblastosis en sangre, fibrosis de la médula ósea y hematopoyesis extramedular, que generalmente origina esplenomegalia. Las principales manifestaciones clínicas de la MF incluyen anemia, síntomas de esplenomegalia, síntomas constitucionales debilitantes, como fatiga, pérdida de peso, saciedad precoz, prurito, sudoración nocturna, tos, dolor debido a la esplenomegalia y dolor óseo, y en sus fases avanzadas, caquexia y debilitamiento progresivo. Se observa evolución a leucemia aguda en aproximadamente el 20% de los pacientes (1).

Epidemiología y mortalidad (2):

Edad: media de 60-70 años.

Incidencia: 0,5-1,5 por 100.000 personas al año.

Sexo: no hay predominio masculino ni femenino.

Supervivencia: 3-7 años para pacientes diagnosticados en fase fibrótica; 10-15 años para pacientes diagnosticados en fase prefibrótica temprana

Factores que afectan al pronóstico y a las opciones de tratamiento son: 1) la edad del paciente, 2) el número de glóbulos rojos y blancos, 3) el número de blastos en la sangre, 4) la existencia o no de ciertas alteraciones en los cromosomas o mutaciones en determinados genes y 5) la presencia de signos como fiebre, sudores nocturnos abundantes o pérdida de peso.

Los sistemas de clasificación más utilizados para definir el riesgo son los siguientes: International Prognostic Scoring System (IPSS) (3), Dinamic International Prognostic Scoring System: DIPSS (4) y DIPSS plus (5). El IPSS se utiliza al diagnóstico, y define 4 grupos de riesgo en función de los siguientes factores: edad >65 años, presencia de síntomas constitucionales, hemoglobina <10g/dl, leucocitos >25x10<sup>9</sup>/l, y blastos circulantes > o = 1% y los grupos originados son: bajo riesgo, intermedio-1,

intermedio-2, y alto riesgo; con una mediana de supervivencia de 135 meses, 95 meses, 48 meses, y 27 meses, respectivamente. El DIPSS y el DIPSS - plus se utilizan en el seguimiento de la enfermedad, el DIPSS - plus incorpora datos citogenéticos. Los nuevos scores como el Mutation-Enhanced International Prognostic Score System (MIPSS70) (6) (7) y el Genetically Inspired Prognostic Scoring System (GIPSS) (8) incorporan la presencia de mutaciones genéticas. Aunque estos scores han sido validados solo para MFP, también se utilizan para MF secundarias. El único score validado para MF secundaria es MYSEC-PM (9), que define 4 grupos de riesgo basados en Hb <11g/dl, blastos circulantes > o =3%, mutación CALR, plaquetas <150x10<sup>9</sup>/L y síntomas constitucionales.

El objetivo del tratamiento en pacientes jóvenes en grupos de riesgo intermedio-2 o alto riesgo es la curación y la única opción disponible es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el resto de los pacientes el objetivo es la mejora sintomática y control de la proliferación como la leucocitosis, blastosis en sangre periférica, la reducción del tamaño del bazo, que van asociados a acortamiento de la supervivencia. Cabe destacar que en la práctica clínica la mayoría de pacientes con MF (~ 90%) no serán candidatos a trasplante (10).

Dentro de los tratamientos estándar se encuentran: la hidroxycarbamida (11) para los casos con alta proliferación con respuestas parciales y de corta duración; interferón pegilado, con pocos estudios y mala tolerancia en algunos casos y sin aprobación por la EMA en esta indicación y ruxolitinib (12).

Ruxolitinib es un inhibidor de JAK1 y JAK2, con indicación aprobada en 2012 por la EMA para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MFP o MFPTE o MFPPV, independientemente del grupo de riesgo, en base a dos estudios pivotaes fase III llamados COMFORT-I (ruxolitinib frente placebo) y CONFORT-II (ruxolitinib frente mejor tratamiento disponible) (12).

Sin embargo, no todos los pacientes responden al ruxolitinib y otros pueden perder respuesta con el tiempo.

No existen en este momento opciones terapéuticas disponibles para la mayoría de los pacientes con mielofibrosis tras resistencia o intolerancia a ruxolitinib. La

experiencia con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos sigue siendo reservada para las poblaciones más jóvenes.

## FEDRATINIB (INREBIC®)

Fedratinib (Inrebic®), un inhibidor selectivo de JAK2 y FLT3, indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (MFP), mielofibrosis posterior a la policitemia vera (MFPPV) o mielofibrosis posterior a la trombocitemia esencial (MFPTe) que no hayan recibido ningún inhibidor de la quinasa asociada a Janus (JAK) o que hayan sido tratados con ruxolitinib (13). Tanto la MFP como sus variantes se consideran enfermedades raras.

Fedratinib, actúa bloqueando una enzima conocida como cinasajanus 2 (JAK2) relacionada con la producción y el crecimiento de las células sanguíneas. En la mielofibrosis hay hiperactividad de las enzimas JAK, lo que provoca una producción anómala de células sanguíneas, que migran a los órganos, entre ellos el bazo, provocando un aumento de su tamaño. Al bloquear la JAK2, fedratinib reduce la producción anómala de células sanguíneas, reduciendo así los síntomas de la enfermedad. Actúa tanto en pacientes con JAK2 mutado como wild type (13) (14).

Fedratinib está disponible en cápsulas de 100 mg; la dosis recomendada es de 400 mg una vez al día, con o sin alimentos, para pacientes con un recuento inicial de plaquetas mayor o igual a  $50 \times 10^9/l$ . La dosis de fedratinib se debe reducir en pacientes que toman inhibidores fuertes del CYP3A4 o en pacientes con insuficiencia renal grave. El tratamiento se mantendrá hasta ausencia de beneficio o toxicidad inaceptable. Se reducirá la dosis o se interrumpirá el tratamiento para manejar determinados efectos adversos. Se pueden administrar antieméticos para controlar las náuseas o vómitos (13).

## Farmacología

Fedratinib es un inhibidor de la cinasa con actividad contra la cinasa Janus 2 (JAK2) y la tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3) de tipo natural y con mutaciones activas. Fedratinib es un inhibidor selectivo de JAK2 con una mayor actividad inhibitora sobre JAK2 que sobre los miembros de la familia JAK1, JAK3 y TYK2. Fedratinib redujo la fosforilación mediada por JAK2 de las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT3/5) e inhibió la proliferación de células malignas in vitro e in vivo, induciendo apoptosis celular.

La inhibición máxima de la fosforilación de STAT3 provocada por la administración de una dosis única de 300, 400 o 500 mg de fedratinib se dio aproximadamente 2 horas después de la administración de la dosis ( $t_{max}$  2-4h), y los valores volvieron a ser próximos a los basales a las 24 horas.

Fedratinib es un inhibidor más selectivo de JAK2 que ruxolitinib, el  $IC_{50}$  del tipo no mutado de JAK2 y JAK2-V617F (3 nM) son 35 veces menor que para JAK1, más de 300 veces menor que para JAK3, y más de 100 veces menor que el de TYK2. Tiene una semivida más larga que ruxolitinib (~ 41 h frente a 3 h), que permite una inhibición más persistente de JAK2 y una dosificación una vez al día (13) (14) (15).

## Eficacia

Los ensayos clínicos pivotaes son JAKARTA (NCT01437787) y JAKARTA2.

El ensayo JAKARTA, de fase III, aleatorizado y controlado con placebo, evaluó la eficacia y la seguridad de fedratinib en pacientes con MF que no habían recibido previamente inhibidores de JAK (13) (14).

Se incluyeron pacientes adultos con MF primaria o secundaria de riesgo intermedio-2 o alto, puntuaciones del estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\leq 2$ , recuentos de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  y que no habían sido tratados anteriormente con un inhibidor de la JAK. Fueron aleatorizados 1:1:1 a fedratinib 400 mg, 500 mg o placebo administrados una vez al día durante 6 ciclos de 28 días/ciclo. Los pacientes que mostraron beneficio clínico o enfermedad estable según el IWG-MRT en el ciclo 6 podían continuar el tratamiento hasta la enfermedad progresiva (EP) o una toxicidad inaceptable. Los pacientes asignados al azar a placebo que completaron el plan de tratamiento (o desarrollaron EP antes del ciclo 6) podían pasar a fedratinib.

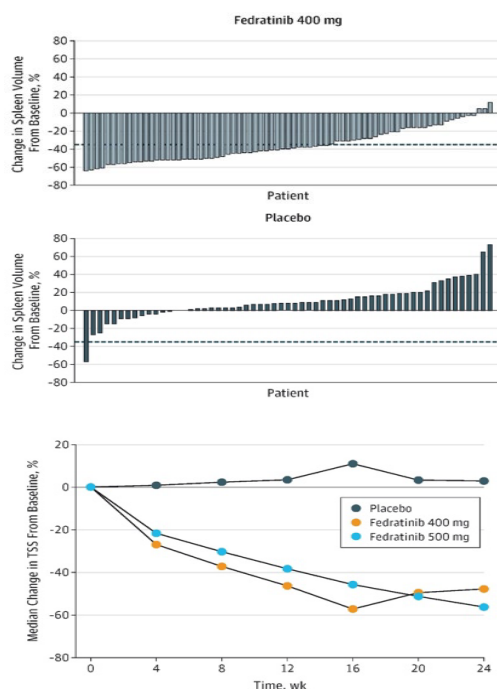
La variable principal fue la reducción del volumen del bazo, la proporción de pacientes que lograron una reducción del volumen del bazo  $\geq 35\%$  con respecto al valor inicial en la RM/TC del ciclo 6, confirmada en una exploración de seguimiento 4 semanas después. La duración de la respuesta (el tiempo transcurrido desde la respuesta documentada hasta la EP o la muerte) se estimó utilizando Kaplan-Meier; los pacientes que estaban en curso al finalizar el estudio fueron censurados en la última visita de seguimiento. Dado que la mayoría de los pacientes estaban recibiendo tratamiento al finalizar el estudio, el análisis de duración de la respuesta se sometió a una amplia censura.

Como objetivos secundarios se evaluó también la tasa de respuesta en cuanto a reducción de síntomas: la proporción de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio en la puntuación total de los síntomas (TSS) en el formulario modificado de evaluación de los síntomas de la mielofibrosis (MFSAF; versión 2.0) al ciclo 6. Los pacientes calificaron la gravedad de seis síntomas clave de la MF (sudores nocturnos, molestias abdominales, saciedad precoz, prurito, dolor óseo/muscular, dolor debajo de las costillas en el lado izquierdo) en una escala de 0 ("ausente") a 10 ("lo peor que se puede imaginar"); la TSS es la suma de las puntuaciones de los síntomas individuales (rango 0-60) (16).

Los resultados mostraron la reducción del volumen del bazo en el ciclo 6 (con confirmación a las 4 semanas) fue significativamente mayor con fedratinib 400 mg/día en comparación con placebo: 37% [intervalo de confianza (IC) del 95% 27-46] frente a 1% (IC 95% 0-3) ( $p < 0,0001$ ). Sin la confirmación a las 4 semanas (en consonancia con otros grandes ensayos clínicos de inhibidores de JAK para la MF), la reducción en el ciclo 6 fue del 47% (IC del 95% 37-57) con fedratinib 400 mg y del 1% (IC del 95%: 0-3) con placebo ( $p < 0,0001$ ). De los 75 pacientes en el brazo de fedratinib 400 mg que completaron el plan terapéutico y disponían de datos sobre el volumen del bazo tanto al inicio como en el ciclo 6, todos menos tres (96%) experimentaron una reducción del volumen del bazo en el ciclo 6. Por el contrario, el volumen del bazo aumentó en el ciclo 6 en la mayoría de los pacientes del brazo de placebo [44/58 (76%)]. En el caso de pacientes que lograron una respuesta del volumen del bazo, la mediana de duración de la respuesta en el brazo de fedratinib 400 mg fue de 18,2 meses (13).

En relación a los resultados de las variables secundarias, el 40% (IC 95% 30–51) de los pacientes (36 de 89) a los que se administró fedratinib presentaron una reducción de los síntomas de al menos el 50 %, según las mediciones en la escala de valoración de los síntomas de la mielofibrosis, frente al 9 % (IC 95% 3–15) de los pacientes (7 de 81) que recibieron un placebo (13). La razón más común para la interrupción de fedratinib fue la finalización del estudio (63,5%) y la de placebo fue el cruce con fedratinib (74%) (17).

**Figura 1:** Cambio en la reducción del bazo en la semana 24 (JAKARTA) (17).



El estudio JAKARTA2, es un estudio de un solo brazo, abierto, no aleatorizado fase 2, multicéntrico, realizado en 31 hospitales. Los pacientes elegibles tenían 18 años o más y tenían un diagnóstico actual de MFP, MFPPV o MFPT (según las clasificaciones de la OMS de 2008), con los estadios de riesgo intermedio-1 con síntomas, intermedio-2 o de alto riesgo (según el Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS). Los pacientes de riesgo intermedio-1 debían tener síntomas constitucionales. Para la inclusión en este estudio, los pacientes debían haber recibido ruxolitinib durante al menos 14 días (a menos que el paciente suspendiera el tratamiento por intolerancia o alergia en el plazo de 14 días). Otros criterios de inclusión fueron la esplenomegalia palpable ( $\geq 5$  cm por debajo del margen costal izquierdo), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 o menos. Se requería un periodo de lavado de 14 días de ruxolitinib u cualquier otro tratamiento para MF (excepto la hidroxiurea, que se permitió en el plazo de 1 día antes del inicio de fedratinib). Se excluía a los pacientes con antecedentes de otros tumores malignos o un recuento de plaquetas inferior a  $50 \times 10^9$  plaquetas/L. Los pacientes recibieron fedratinib por vía oral a una dosis inicial de 400 mg una vez al día, durante seis ciclos consecutivos de 28 días. Se permitieron ajustes de dosis de 100 mg/día hasta un mínimo de 200 mg/día (debido a toxicidad) y un máximo de 600 mg/día (si el paciente no conseguía una reducción del 50% del tamaño del bazo por palpación y no se había notificado una toxicidad inaceptable). Los pacientes que seguían beneficiándose después de seis ciclos podían seguir recibiendo el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento del estudio se interrumpió en caso de toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad (aumento del volumen del bazo de  $\geq 25\%$  en comparación con el nivel inicial), esplenectomía, recaída o la retirada voluntaria.

El criterio de valoración principal fue la respuesta del bazo (la proporción de pacientes con una reducción  $\geq 35\%$  del volumen del bazo con respecto al valor inicial) al final del ciclo 6 (24 semanas), evaluado de forma centralizada.

Los criterios de valoración secundarios fueron la reducción de la respuesta de los síntomas (la proporción de pacientes con un 50% o más de reducción en la puntuación total de los síntomas desde el inicio hasta el final del ciclo 6), la respuesta del bazo al final del ciclo 3 (12 semanas), cambio porcentual en el volumen del bazo desde el inicio hasta el final del ciclo 3 y el final del ciclo 6, y los resultados de seguridad del fármaco (18) (19).

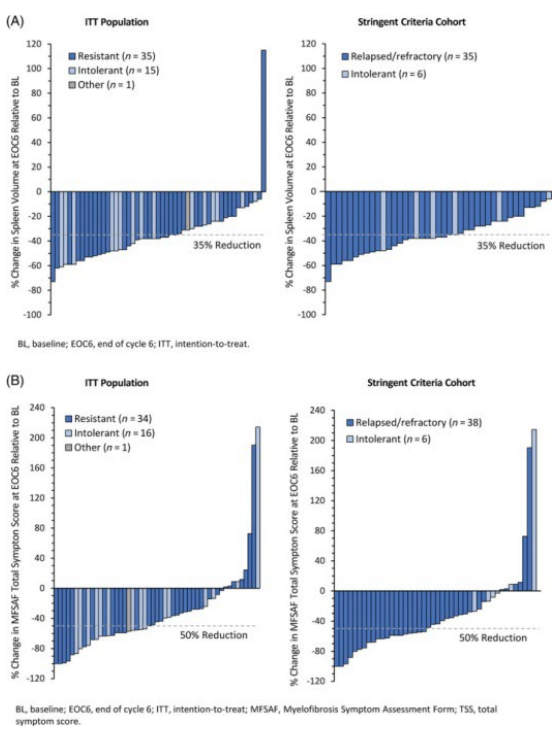
El 23% de los pacientes (22 de 97) que recibieron fedratinib 400 mg una vez al día lograron una reducción de al menos el 35 % del tamaño del bazo (18) (Ver Tabla 2). También se llevó a cabo un reanálisis utilizando criterios más estrictos para la definición de casos en situación de fallo al tratamiento y su inclusión en el análisis (Stringent Criteria Cohort,  $n = 79$ ). Estos criterios se recogen en la Tabla 1. En este reanálisis, la tasa de reducción de al menos el 35% del tamaño del bazo para la población ITT fue del 31% (IC95% 22-41) (19).

**Tabla 1:** Criterios de elegibilidad relacionados con ruxolitinib para los ensayos clínicos de fedratinib, pacritinib y momelotinib en pacientes tratados previamente con ruxolitinib (19).

Trial	Treatment(s)	Eligibility criteria related to prior (or current) ruxolitinib exposure
JAKARTA2 (original analysis)	Fedratinib 400 mg QD	All patients previously received ruxolitinib (intention-to-treat (ITT) cohort, N = 97). Patients were classified as ruxolitinib resistant or ruxolitinib intolerant per investigator discretion <ul style="list-style-type: none"> <li>Resistant: ruxolitinib treatment for <math>\geq 14</math> days with lack of response, evidence of disease progression, or loss of response</li> <li>Intolerant: discontinued ruxolitinib due to unacceptable toxicity after any duration of therapy</li> </ul>
JAKARTA2 (updated analysis)	Fedratinib 400 mg QD	Met new stringent criteria for ruxolitinib relapsed, refractory, or intolerant (Stringent Criteria Cohort, n = 79) <ul style="list-style-type: none"> <li>Relapsed: ruxolitinib treatment for <math>\geq 3</math> months with spleen regrowth (<math>&lt; 10\%</math> spleen volume reduction or <math>&lt; 30\%</math> spleen size decrease from baseline), following an initial response. Response to ruxolitinib was defined as <math>\geq 50\%</math> reduction in spleen size for baseline spleen size <math>&gt; 10</math> cm from the LCM (or <math>\geq 35\%</math> reduction from baseline spleen volume), a non-palpable spleen for baseline spleen size between 5 and 10 cm from the LCM, or not eligible for spleen response for baseline spleen <math>&lt; 5</math> cm from the LCM</li> <li>Refractory: ruxolitinib treatment for <math>\geq 3</math> months with <math>&lt; 10\%</math> spleen volume reduction or <math>&lt; 30\%</math> decrease in spleen size from baseline</li> <li>Intolerant: ruxolitinib treatment for <math>\geq 28</math> days complicated by development of red blood cell transfusion requirement (<math>\geq 2</math> units per month for <math>\geq 2</math> months), or grade <math>\geq 3</math> thrombocytopenia, anemia, hematoma, and/or hemorrhage</li> </ul>
PERSIST-2	Pacritinib 200 mg BID Pacritinib 400 mg QD BAT	Prior treatment with 1 or 2 other JAK inhibitors was allowed. 95 of 221 patients enrolled were previously exposed to ruxolitinib (pacritinib 200 mg BID n = 31; pacritinib 400 mg QD n = 31; BAT n = 33)
SIMPLIFY-2	Momelotinib 200 mg QD BAT	Current (i.e., ongoing at entry) or previous treatment with ruxolitinib for $\geq 28$ days and either required RBC transfusion while on ruxolitinib or required a dose adjustment of ruxolitinib to $< 20$ mg BID and also had anemia, grade 3 thrombocytopenia, or grade $\geq 3$ bleeding event during ruxolitinib treatment

BAT best available therapy, LCM left costal margin, RBC red blood cell

**Figura 2:** Cambio en la puntuación total de los síntomas (A) y el volumen del bazo (B) desde el inicio hasta el final del ciclo 6, según el motivo de la interrupción de ruxolitinib (JAKARTA-2) (19).



**Seguridad**

En los estudios clínicos de pacientes MFP, MFPPV o MFPTE tratados con fedratinib 400 mg (N = 203), que incluían pacientes con exposición previa a ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), la mediana de la exposición se situó en 35,6 semanas (intervalo de 0,7 a 114,6 semanas) y la mediana del número de ciclos (1 ciclo = 28 días) iniciados fue de 9 ciclos. El 63 % de los 203 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 38 %, durante 12 meses o más.

En los 203 pacientes con MF tratados con una dosis de 400 mg de fedratinib en los estudios clínicos, las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron diarrea (67,5 %), náuseas (61,6 %) y vómitos (44,8 %). Las reacciones adversas hematológicas más frecuentes fueron anemia (99,0 %) y trombocitopenia (68,5 %) según los valores analíticos (tabla 2). Las reacciones adversas graves más frecuentes en los pacientes con MF que recibieron 400 mg fueron anemia (2,5 % según los acontecimientos adversos notificados y no los valores analíticos) y diarrea (1,5 %). El 24 % de los pacientes que recibieron 400 mg de fedratinib suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a acontecimientos adversos, independientemente de su causalidad (13) (14).

En el programa de desarrollo clínico de fedratinib, que incluyó a 608 pacientes, se notificaron casos graves de encefalopatía, incluido un caso de encefalopatía de Wernicke confirmada, en el 1,3% (8/608) de los pacientes tratados con fedratinib en los estudios clínicos; 7 pacientes estaban tomando fedratinib a 500 mg diarios antes de la aparición de los signos neurológicos y presentaban factores de riesgo como malnutrición, acontecimientos adversos gastrointestinales y otros factores de riesgo que pueden causar deficiencia de tiamina. La encefalopatía de Wernicke se ha clasificado como reacción adversa frecuente para fedratinib. En un paciente tratado con fedratinib a 400 mg se determinó que presentaba encefalopatía hepática. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron con algunos síntomas neurológicos residuales, entre ellos pérdida de memoria, deterioro cognitivo y mareos, con la excepción de un caso mortal (1/608; 0,16 %). Se trató de un paciente con cáncer de cabeza y cuello, metástasis cerebral, dificultad para comer y pérdida de peso que recibió fedratinib a 500 mg en un estudio para otra indicación (13).

Se han notificado casos de encefalopatía grave y mortal, entre ellos un caso confirmado de encefalopatía de Wernicke, en pacientes que tomaban fedratinib. Se aconseja a los profesionales de la salud que evalúen los niveles de tiamina y el estado nutricional de todos los pacientes antes de iniciar el fedratinib, periódicamente durante el tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si se sospecha de encefalopatía, se debe suspender inmediatamente el uso de fedratinib e iniciar la administración de tiamina por vía parenteral (13).

### Valoración del beneficio clínico

Para valorar el beneficio clínico de fedratinib se ha utilizado el Formulario 2c de la escala de beneficio clínico de la ESMO (V1.1), que aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada. De hecho, la escala no contempla ni la patología (MPN) ni fedratinib, dado que el formulario está validado en tumores sólidos y, a pesar de que actualmente se utiliza para enfermedades hematológicas, se está elaborando un formulario específico para valorar tumores hematológicos que se publicará próximamente.

Se ha utilizado el Formulario 2c dado que se trata de estudios con una terapia que no es curativa, cuyos objetivos principales son diferentes de SLP y SG. Aplicando la escala podría clasificarse en un grado 3 por cumplir mejoría en algunos síntomas (usando una escala validada) (20).

### Limitaciones de los estudios

El tratamiento se administra hasta la progresión o toxicidad inaceptable, sin embargo, los datos de seguridad a largo plazo (>24 meses) son limitados en contraposición al seguimiento prolongado que se dispone con ruxolitinib. Otra de las limitaciones de los estudios realizados es que las variables SLP y SG fueron variables secundarias de las que no se disponen de datos maduros originados por la suspensión temprana en relación con los casos de toxicidad de Wernicke.

### Validez externa

El paciente debe tener un aceptable estado funcional para ser tratado con fedratinib. En el estudio JAKARTA, los pacientes debían tener un estado funcional ECOG de 0 a 2. También los pacientes incluidos en los estudios JAKARTA y JAKARTA2 presentaban función hematopoyética, hepática y renal aceptable, lo que no siempre se dispone en la práctica clínica. Los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad es más probable que presenten plaquetas  $<50 \times 10^9/L$  o insuficiencia renal grave (filtrado glomerular  $<30 \text{ml/min}$ ), y estos pacientes no han sido incluidos en los estudios (14).

### Evaluaciones por otros organismos

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías de la salud (CADTH) concluye como fármaco financiado para fedratinib (informe junio 2021) con las siguientes condiciones: pacientes con mielofibrosis que no puedan tomar o tolerar ruxolitinib. Fedratinib no es reembolsable en pacientes que experimentan una progresión de la enfermedad tras el tratamiento con ruxolitinib, ya que no hay pruebas sólidas que demuestren un beneficio de fedratinib como tratamiento de segunda línea en pacientes que han progresado tras el tratamiento con ruxolitinib. Los pacientes deben presentar un buen estado funcional (ECOG  $\leq 2$ ) (21).

En este documento (p.4 del CADTH-Fedra 2021) se destacan los resultados de una comparación indirecta elaborada por el fabricante del tratamiento que sugieren que una mayor proporción de pacientes no tratados con inhibidores de JAK tratados con fedratinib tuvieron una reducción del volumen del bazo del 35% o más 24 semanas después del inicio del tratamiento en comparación con los tratados con ruxolitinib (diferencia entre grupos = 12,3%; IC del 95%, 0,6 a 24,0). No hubo diferencias en la eficacia relativa de fedratinib frente a ruxolitinib para lograr una reducción del 50% o más del score de síntomas (diferencia entre grupos = -9,4%; IC del 95%, -23,9 a 5,2) (21).

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) por otro lado, con fecha del 16 de diciembre de 2021, ha dado la aprobación para la incorporación de fedratinib al sistema nacional de salud británico con las siguientes recomendaciones: si han recibido previamente ruxolitinib y se cumplen las condiciones del acuerdo de acceso controlado para fedratinib (22).

### DISCUSIÓN

La aprobación de fedratinib por la EMA se considera tanto para pacientes que no han recibido tratamientos con inhibidores de JAK2 (ruxolitinib) como para pacientes refractarios o intolerantes a ruxolitinib. Sin embargo, la ausencia de estudios comparativos con ruxolitinib debido a que el desarrollo clínico de ambos fármacos se inició casi de forma simultánea, limita la capacidad de establecer ventajas de este fármaco con ruxolitinib.

Las guías NCCN de práctica clínica en neoplasias mieloproliferativas recomiendan para el tratamiento de la MF de alto riesgo tanto ruxolitinib, como fedratinib con un nivel de categoría 1 en pacientes no candidatos a trasplante. Las recomendaciones del Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GEMFIN) para el tratamiento de las manifestaciones hiperproliferativas de la MF de alto riesgo también engloban a ruxolitinib y fedratinib, sin hacer distinción entre ambos (10).

Ruxolitinib está autorizado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MFP o MFPTe o MFPPV, independientemente del grupo de riesgo, en base a dos estudios pivotaes fase 3: COMFORT-I (ruxolitinib frente a placebo) y COMFORT-II (ruxolitinib frente a mejor tratamiento disponible). Sin embargo, no todos los pacientes responden al ruxolitinib y otros pueden perder respuesta con el tiempo. Así mismo, debido a la poca especificidad se comporta también como un poderoso inmunosupresor, lo que le confiere eficacia en patología autoinmune e injerto contra huésped, pero también efectos adversos serios en cuanto a procesos infecciosos y posiblemente pérdida de vigilancia anti tumoral. En otro orden de cosas, también produce fenómenos hemorrágicos y leucoencefalopatía multifocal.

En el estudio fase 3 COMFORT-I, ruxolitinib redujo el volumen del bazo en  $\geq 35\%$  a las 24 semanas en el 42% de

los pacientes con MF de riesgo intermedio-2 o alto frente a un 0,7% en el grupo placebo, aunque a costa de un aumento de la anemia y la trombocitopenia. La interrupción estimada de ruxolitinib en los años 1, 2 y 3 fue del 21%, 35% y 51%, respectivamente, atribuida a acontecimientos adversos (19%), progresión de la enfermedad (23%), muerte (19%) y retirada del consentimiento (15%). En el estudio COMFORT-II, el 28,5% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvieron una respuesta del bazo  $\geq 35\%$ , mientras que en el grupo control (mejor tratamiento disponible) ningún paciente alcanzó esta respuesta (12) (23).

En cuanto a los efectos secundarios de ruxolitinib, destacan: graves infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas y virales (reportándose en los ensayos fase III infecciones grado 3 y 4, como infecciones urinarias en el 1%, herpes zoster en 4,3% y TBC en 1%, reportándose 3% de sepsis) algunos casos fueron que ponen en peligro la vida o conducen a la muerte; toxicidad hematológica con anemización en un 82,4% y trombopenización en un 69,8%.

De acuerdo a un estudio en vida real que analizó pacientes diagnosticados con MF que discontinuaron el tratamiento con ruxolitinib (n=71), estos presentaron resultados desfavorables de supervivencia y la pérdida de esperanza de vida fue de 12 años (24).

Adicionalmente, en advertencias y precauciones de empleo de la ficha técnica de ruxolitinib se indica que los pacientes tratados con ruxolitinib han sufrido infecciones graves bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virales y otras infecciones oportunistas, así como herpes zoster, leucoencefalopatía multifocal progresiva y cáncer de piel no melanoma.

La aprobación de fedratinib se basó en dos estudios clínicos clave (JAKARTA y JAKARTA2) en pacientes con mielofibrosis. JAKARTA fue un estudio de fase III aleatorizado y controlado con placebo en pacientes que no habían recibido tratamiento con inhibidores de la JAK previamente. JAKARTA2 fue un estudio de un solo grupo en pacientes que habían recibido tratamiento con ruxolitinib (13). Fedratinib se toleró bien y obtuvo buenas respuestas independientemente del recuento plaquetario inicial. En cuanto a la seguridad del fármaco en este estudio, de los 14 pacientes que suspendieron por trombocitopenia, dos tuvieron una hemorragia de grado 1/2 (una hemorragia conjuntival y una epistaxis) y uno tuvo una hemorragia gastrointestinal superior de grado 3/4 que se produjo tras la interrupción del tratamiento. Los eventos adversos hematológicos más comunes en la cohorte con bajas plaquetas fueron el empeoramiento de la trombocitopenia [todos los grados, 73,2% (n = 101); grado 3/4 54,3% (n = 75)] y anemia [todos los grados, 52,9% (n = 73) grado 3/4, 35,5% (n = 49)]. La interrupción temporal de tratamiento debida a estos acontecimientos adversos fue anemia, n = 44 (20%) y trombocitopenia, n = 77 (34%) (13) (14). En relación al tratamiento de referencia en primera línea, los pacientes con plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ , la dosis recomendada es 10 mg/12 horas y con plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ , la recomendación de dosis de ruxolitinib es 5

mg/12 horas, ambas dosis insuficientes para reducción del tamaño del bazo y para una mejora sintomática significativa (25), por lo que este grupo de pacientes se puede beneficiar de fedratinib en primera línea. Este grupo de pacientes es relevante, 30-40% de los pacientes con mielofibrosis en estadios avanzados (26).

Análisis posteriores del ensayo JAKARTA de fedratinib frente a placebo han evaluado la mejora de los síntomas mediante el cuestionario MFSAF v2.0 durante los primeros 6 ciclos de tratamiento y al final del ciclo 6 (EOC6). La respuesta a los síntomas fue una mejora de  $\geq 50\%$  en la puntuación total de los síntomas (TSS) con respecto al inicio. La población evaluable del MFSAF comprendía 91/96 pacientes aleatorizados a fedratinib 400 mg y 85/96 pacientes aleatorizados a placebo. La media de la TSS basal fue de 17,6 y 14,7 para fedratinib y placebo, respectivamente, y la media del EQ-5D-3L HUI fue de 0,70 y 0,72. Fedratinib provocó mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la TSS desde el punto de partida frente a placebo en todas las visitas posteriores al punto de partida. Las tasas de respuesta a los síntomas en la EOC6 fueron del 40,4% con fedratinib y del 8,6% con placebo (OR 7,0 [IC del 95%, 2,9-16,9];  $P < 0,001$ ), y una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con fedratinib logró una mejora clínicamente significativa con respecto al valor inicial en el EQ-5D-3L en la EOC6 (23,2% frente a 6,5%;  $P = 0,002$ ). Fedratinib proporcionó mejoras clínicamente significativas en los síntomas de la MF frente a placebo en pacientes con MF sin inhibidores de JAK (27).

En un análisis posterior del JAKARTA 2 (estudio de un solo brazo no comparativo en pacientes que habían recibido tratamiento con ruxolitinib), se evaluaron los cambios reportados en la gravedad de los síntomas de la mielofibrosis mediante el cuestionario MFSAF, HRQoL global (health-related quality of life) y el estado funcional mediante EORTC QLQ-C30 en cada ciclo. Los pacientes mostraron mejoras estadísticamente y clínicamente significativas en las puntuaciones totales de los síntomas desde el inicio en el cuestionario MFSAF en todas las visitas posteriores a la visita basal hasta el final del ciclo 6 (EOC6). En EOC6, el 44% de los pacientes informaron mejoras clínicamente significativas en el estado de salud global/calidad de vida, y el 30%-53% de los pacientes experimentaron una mejoría clínicamente significativa en los dominios funcionales QLQ-C30 en los puntos temporales posteriores al basal. Más del 80% de los pacientes en curso percibieron fedratinib como beneficioso en el cuestionario Patient's Global Impression of Change (28).

En relación a la seguridad, si el recuento de plaquetas cae por debajo de  $< 50 \times 10^9/L$ , se recomienda interrumpir el uso de fedratinib hasta que las plaquetas se eleven por encima de este umbral, y la reanudación a 100 mg por debajo de la dosis diaria anterior es el protocolo estándar. En los pacientes que desarrollan una nueva dependencia de las transfusiones, se recomienda considerar una reducción de la dosis en 100 mg por debajo de la dosis diaria anterior. Es importante destacar que ni fedratinib ni ruxolitinib se

recomiendan para pacientes con recuentos basales de plaquetas  $<50 \times 10^9/L$ , que sigue siendo un área de importante necesidad clínica insatisfecha.

En el momento actual se están llevando a cabo dos ensayos clínicos fase 3b activo, en el que ya han finalizado el reclutamiento (ENSAYO FREEDOM y ENSAYO FREEDOM2). El ensayo FREEDOM se trata de un ensayo de un único brazo que evalúa la seguridad y eficacia en pacientes con MF previamente tratados con ruxolitinib. En un análisis reciente, se ha observado que la frecuencia y la gravedad de los acontecimientos adversos gastrointestinales fueron sustancialmente inferiores en FREEDOM que en ensayos clínicos previos de fedratinib, probablemente debido a la implementación temprana de la profilaxis gastrointestinal. Las disminuciones de tiamina fueron poco frecuentes y fáciles de manejar con monitorización de rutina y suplementos orales según sea necesario. El ensayo FREEDOM 2 se trata de un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorio para evaluar la eficacia y la seguridad de fedratinib en comparación con la mejor terapia disponible (BAT) en sujetos con MF y DIPSS de riesgo intermedio o alto tratados previamente con ruxolitinib (29).

También se ha llevado a cabo una revisión sistemática y un metanálisis donde se comparan la eficacia de los nuevos inhibidores de JAK frente a ruxolitinib y se muestra los siguientes datos de fedratinib: este análisis mostró que fedratinib no era inferior a ruxolitinib para reducir la esplenomegalia (OR 0,66, IC 0,07-5,89) y mejorar los síntomas (OR 0,56, IC 0,21-1,64). Sin embargo, los resultados de este meta-análisis respecto a la aparición de trombocitopenia de grado 3/4 mostraron que fedratinib era menos tóxico para las plaquetas que ruxolitinib (OR 0,21 IC 0,03-0,92) (30).

Por otro lado, para la mayoría de los pacientes con mielofibrosis resistentes o intolerantes a ruxolitinib no hay opciones terapéuticas idóneas con indicación autorizada, ya que la mayoría de los pacientes tienen edades superiores a 65 años, por lo que no se consideran para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Por ello, es la única opción aprobada por la FDA y la EMA para aquellos pacientes con MFP o MFPPV o MFPTE que son intolerantes o resistentes a ruxolitinib. Este nuevo fármaco puede ser una opción en estos pacientes que tienen importante deterioro del estado general y una supervivencia muy acortada. Como se ha citado previamente, la interrupción estimada de ruxolitinib en los años 1, 2 y 3 tras el inicio del tratamiento fue del 21%, 35% y 51%, respectivamente. La intolerancia/resistencia a ruxolitinib se asocia a una menor esperanza de vida. En un análisis de 79 pacientes que suspendieron ruxolitinib, la mediana de la supervivencia global tras la interrupción fue de 6 meses.

Por tanto, es necesario destacar que los pacientes con MFP/MFPPV o MFPTE cuando desarrollan intolerancia o resistencia a ruxolitinib y no son candidatos a trasplante alogénico presentan una esperanza de vida muy acortada y una mala calidad de vida. Aunque el estudio JAKARTA2 no tiene brazo comparador, los resultados obtenidos de mejora sintomática y reducción del tamaño del bazo pueden indicar un beneficio clínico y son resultados

comparables a los que se están reportando en segunda línea con diferentes combinaciones de fármacos con ruxolitinib, en fase de ensayo en estos momentos, y estos últimos presentan alto riesgo de toxicidad hematológica fundamentalmente.

## CONCLUSIÓN

Fedratinib (Inrebic) está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial que no han recibido inhibidores de la cinasa asociada a Janus (JAK) previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib.

La eficacia de fedratinib para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (MFP), mielofibrosis posterior a la policitemia vera (MFPPV) o mielofibrosis posterior a la trombocitemia esencial (MFPTE) que no hayan recibido ningún inhibidor de la quinasa asociada a Janus (JAK) se ha valorado en un estudio fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (n=289) en pacientes con mielofibrosis de riesgo intermedio-2 o alto, posterior a policitemia vera o posterior a trombocitemia esencial con esplenomegalia. Su eficacia en pacientes que han sido tratados con ruxolitinib, y son intolerantes o refractarios al mismo, se ha valorado mediante un estudio fase II no controlado (n=97) en pacientes con un diagnóstico de mielofibrosis primaria de riesgo intermedio-1 con síntomas, riesgo intermedio-2 o riesgo alto, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial con esplenomegalia.

En cuanto a eficacia en primera línea se objetivó una reducción del bazo del 36,5% (26,8-46,1%) frente al 1% (0-3,1%) del brazo control, y una reducción de síntomas del 39,6% frente al 8,2% brazo control. En cuanto a la eficacia tras fallo o intolerancia a ruxolitinib se objetivó una reducción del bazo del 22,7% (14,8-32,3%) y una reducción de los síntomas del 21,5% (13,7-31,2%).

Los efectos adversos más frecuentes de fedratinib fueron diarrea, náuseas, anemia y vómitos.

En pacientes naive, en base a la evaluación de la evidencia, fedratinib puede ser una alternativa en todos pacientes que no sean candidatos a ruxolitinib.

En pacientes refractarios o con intolerancia a ruxolitinib, se destaca la ausencia de opciones terapéuticas y la evidencia disponible es limitada, debido principalmente a que la mayoría de los pacientes son de edad avanzada y no candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Por todo ello, se podría considerar como alternativa adecuada en pacientes con MFP, MFPPV o MFPTE refractarios/intolerantes a ruxolitinib sin otras opciones de tratamiento.

Los datos de seguridad a largo plazo son limitados y no se dispone de datos maduros de SG y SLP.

Antes de empezar el tratamiento, se deben tener unos correctos niveles de tiamina.

#### POSICIONAMIENTO DEL GRUPO COORDINADOR REVALMED SNS:

*En pacientes naive, en base a la evaluación de la evidencia, fedratinib puede ser una alternativa en todos los pacientes que no sean candidatos a ruxolitinib.*

*En el caso de pacientes que han sido tratados con ruxolitinib y que son intolerantes o refractarios al mismo, con la evidencia disponible actualmente y ante la falta de datos maduros de SG y SLP, el tratamiento con fedratinib se considera como opción terapéutica en pacientes refractarios/intolerantes a ruxolitinib sin otras opciones de tratamiento.*

#### CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para Inrebic® (fedratinib), en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial que no han recibido inhibidores de la cinasa asociada a Janus (JAK) previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib.*

#### REFERENCIAS

1. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, Vannucchi AM, Morra E, Reilly JT, Demory JL, Rumi E, Guglielmelli P, Roncoroni E, Tefferi A, Pereira A. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):2981-7. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0240. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22826273.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) 2022, National Cancer Institute. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf57e3e27c3994bd5381/>
3. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A (2009) New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113(13):2895–2901. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>
4. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E,

Caramella M, Maffioli M, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M, Tefferi A (2010) A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a820 Ann Hematol (2018) 97:813–820 study by the IWG-MRT (international working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 115(9):1703–1708. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837>

5. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A (2011) DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 29(4):392–397. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2446>
6. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018;36:310–8
7. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018b;36:1769–70.
8. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia.* 2018c;32:1631–42
9. Hernandez-Boluda J.C., Pereira A., Correa J.G., et al.: Performance of the myelofibrosis secondary to PV and ET-prognostic model (MYSEC-PM) in a series of 262 patients from the Spanish registry of myelofibrosis. *Leukemia* 2018; 32: pp. 553-555.
10. Manual de recomendaciones en Neoplasias mieloproliferativas filadelfia negativas. 3ª edición del 2020. GEMFIN (Grupo español de enfermedades mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas).
11. Hydrea® (hidroxicarbamida) Ficha técnica disponible: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61633/FichaTecnica\\_61633.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61633/FichaTecnica_61633.html.pdf). Acceso Sept 14, 2021.
12. Jakavi® (ruxolitinib) Ficha técnica disponible: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/112773005/FT\\_112773005.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/112773005/FT_112773005.html). Acceso Sept 14, 2021.
13. Inrebic® (fedratinib) ficha técnica disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inrebic-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_es.pdf). Acceso Sept 14, 2021
14. Inrebic® (fedratinib) EPAR. Procedure No. EMEA/H/C/005026/0000. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment->



report/inrebic-epar-public-assessment-report\_en.pdf .  
Acceso Sept 14, 2021

15. Harrison CN, Schaap N, Mesa RA. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol.* 2020 Jun;99(6):1177-1191. doi: 10.1007/s00277-020-04002-9. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32198525; PMCID: PMC7237516.

16. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, Drummond MW, Jurgutis M, Kuliczkowski K, Gheorghita E, Passamonti F, Neumann F, Patki A, Gao G, Tefferi A. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015 Aug;1(5):643-51. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1590. PMID: 26181658.

17. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, Mishchenko E, Drummond M, Jourdan E, Vannucchi A, Jurgutis M, Ribrag V, Rambaldi A, Koh LP, Rose S, Zhang J, Harrison C. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2021 Jul 30. doi: 10.1111/bjh.17727. Epub ahead of print. PMID: 34331348.

18. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Lager J, Shun Z, Mesa RA. 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.* 2017 Jul;4(7):e317-e324. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30088-1. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28602585; PMCID: PMC8207822.

19. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Shen J, Berry T, Brownstein C, Mesa RA. 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.* 2020 Jun;95(6):594-603. doi: 10.1002/ajh.25777. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32129512; PMCID: PMC7317815.

20. ESMO Evaluation Form 2c. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/117392/2059174/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-2c.pdf>

21. CADTH Reimbursement Recommendation. Fedratinib (Inrebic). Disponible en: [https://cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH\\_reimbursement\\_recommendation\\_fedratinib\\_%28inrebic%29\\_comp.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_fedratinib_%28inrebic%29_comp.pdf)

22. Fedratinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in myelofibrosis. Technology appraisal guidance [TA756]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA756/chapter/1-Recommendations>

23. Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, Liberati AM, le Coutre P, García-Hernández C, Zaritskey A, Tavares R, Gupta V, Raanani P, Giraldo P, Hänel M, Damiani D, Sacha T, Bouard C, Paley C, Tiwari R, Mannelli F, Vannucchi AM. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol.* 2020 Jun;189(5):888-903. doi: 10.1111/bjh.16462. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32017044

24. Schain F, Vago E, Song C, He J, Liwing J, Löfgren C, Björkholm M. Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway. *Eur J Haematol.* 2019 Dec;103(6):614-619. doi: 10.1111/ejh.13330. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31536656; PMCID: PMC6899943

25. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, Szoke A, Drummond M, Pristupa A, Granston T, Daly R, Al-Fayoumi S, Callahan JA, Singer JW, Gotlib J, Jamieson C, Harrison C, Mesa R, Verstovsek S. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 1;4(5):652-659. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5818. PMID: 29522138; PMCID: PMC5885169.

26. Pastor-Galán I, Hernández-Boluda JC, Correa JG, Alvarez-Larrán A, Ferrer-Marín F, Raya JM, Ayala R, Velez P, Pérez-Encinas M, Estrada N, García-Gutiérrez V, Fox ML, Payer A, Kerguelen A, Cuevas B, Durán MA, Ramírez MJ, Gómez-Casares MT, Mata-Vázquez MI, Mora E, Martínez-Valverde C, Arbelo E, Angona A, Magro E, Antelo ML, Somolinos N, Cervantes F; en representación del Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Clinico-biological characteristics of patients with myelofibrosis: an analysis of 1,000 cases from the Spanish Registry of Myelofibrosis. *Med Clin (Barc).* 2020 Aug 28;155(4):152-158. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.11.007. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31980217.

27. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Abraham P, Lord-Bessen J, Tang D, Guo S, Ye X, Harrison CN. 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*. 2021 Apr 29;5(5):e553. doi: 10.1097/HS9.0000000000000553. PMID: 33969273; PMCID: PMC8096463

28. Harrison CN, 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*. 2021; 5(5): e562.

29. An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib (FREEDOM2). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03952039. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952039>

30. Sureau L, Orvain C, Ianotto JC, Ugo V, Kiladjian JJ, Luque Paz D, Riou J. Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Blood Cancer J*. 2021 Jul 27;11(7):135. Doi: 10.1038/s41408-021-00526-z. PMID: 34315858; PMCID: PMC8316412.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de hematología oncológica**

**Rosa Ayala Díaz.** Servicio de Hematología y Hemoterapia. Jefe de sección Hospital 12 Octubre

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de pacientes de Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos (AEAL), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

## ANEXO

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Fedratinib(Inrebic®) (13)	Ruxolitinib (Jakavi®) (12)	Hidroxicarbamida (Hydrea®) (11)
Presentación	100 mg cápsulas duras	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20mg	500 mg cápsulas duras
Posología	400 mg/día. No se recomienda iniciar si plaquetas <50.000/mcl o neutrófilos<1000/mcl  Duración: continuar mientras los pacientes obtengan beneficio clínico.	15 mg/12 h (si plaquetas entre 100 y 200.000 p/mcl); 20mg/12 h (si plaquetas >200.000/mcl) Iniciar 5 mg/12h (si plaquetas <100.000p/mcl). No se recomienda iniciar si plaquetas <50.000/mcl o neutrófilos<500/mcl Duración: continuar mientras el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo. Interrumpir después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o mejoría en los síntomas.	5-15 mg/kg/24 horas Duración: indefinida cuando exista una respuesta clínica significativa después de 6 semanas.
Indicación aprobada en FT o no	Para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes con MFP o secundaria a PV o TE, que han recibido inh JAK previamente o no.	En MFP o secundaria a TE o PV, para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad. En PV resistente o intolerante a Hydrea®.	Síndromes mieloproliferativos: 1. Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática). 2. Trombocitemia esencial. 3. Policitemia vera (poliglobulia primitiva), cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad. 4. Leucemia mieloide crónica y síndromes relacionados (en la fase de pretratamiento, cuando sea necesario obtener un rápido descenso de la leucocitosis y como tratamiento paliativo en casos resistentes o que no toleran otras alternativas terapéuticas).
Efectos adversos	Muy frecuentes (≥ 1/10): Infecciones e infestaciones: infección urinaria. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, trombocitopenia, neutropenia, hemorragia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: lipasa elevada, amilasa elevada. Trastornos del sistema nervioso: cefalea. Trastornos gastrointestinales: diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento. Trastornos hepato biliares: alaninaaminotransferasa elevada, aspartatoaminotransferasa elevada. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares. Trastornos renales y urinarios: creatinina en sangre elevada. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, astenia.	Muy frecuentes (≥ 1/10): Infecciones e infestaciones: infecciones del tracto urinario, herpes zóster, neumonía Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, hematomas, hemorragia gastrointestinal. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de peso. Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea. Trastornos gastrointestinales: aumento de la lipasa, estreñimiento. Trastornos hepato biliares: aumento de alaninaaminotransferasa, aumento de aspartatoaminotransferasa. Trastornos vasculares: hipertensión.	Muy frecuentes (≥1/10) (hidroxicarbamida en monoterapia): Trastornos del aparato reproductor y de la mama: azoospermia, oligospermia. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Depresión de la médula ósea, disminución de los linfocitos CD4*, leucopenia, trombocitopenia, anemia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia. Trastornos gastrointestinales: pancreatitis*, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: rashmaculopapular, eritema facial, eritema periférico, ulceraciones cutáneas, dermatomiositis. Trastornos renales y urinarios: aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del ácido úrico en sangre. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, escalofríos, malestar, astenia. * En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxicarbamida en combinación con agentesantirretrovirales
Utilización de recursos	Tratamiento oral, dispensación en servicios de farmacia hospitalaria.	Tratamiento oral, dispensación en servicios de farmacia hospitalaria.	Tratamiento oral, fármaco de dispensación en oficina de farmacia.

<p>Conveniencia</p>	<p>Necesario accesible cuantificar los niveles de tiamina. No se puede iniciar el tratamiento hasta corrección del déficit de tiamina.</p> <p>Necesario tratamiento profiláctico de los vómitos en las primeras 8 semanas.</p> <p>Autorizado para cifras &gt; 50000 plaquetas/ mcl, pero con dosis plenas del fármaco.</p>	<p>Dosis iniciales del tratamiento en función de la cifra de plaquetas. Dosis 5 mg/12 horas con plaquetas 50000/mcl y 75000/mcl. Autorizado cifras mayores de 50000 plaquetas/mcl.</p>	
---------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

**Tabla 2:** Resultados de JAKARTA y JAKARTA2.

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado N (nº pac) (16)	Tratamiento control N (nº pac) (16)	Comparación de resultados	p
JAKARTA (16). Naive Endpoint principal: Reducción bazo > o = 35%. Reducción de síntomas > o = 50%.	97p 400 mg/ 97p 500 mg	96 p placebo	Reducción del 36,5% (26,8-46,1%) o el 40,2% (30,4-50%) con fedratinib 400 o 500 respectivamente frente al 1% (0-3,1%) del brazo control  Reducción síntomas 39,6% o un 34,1% con fedratinib 400 o 500 respectivamente, frente al 8,2% brazo control	p <0,0001  p <0,0001
JAKARTA 2. Previo Ruxo, pacientes intolerantes o resistentes a ruxolitinib  Endpoint principal: Reducción bazo > o = 35%. Reducción de síntomas > o = 50%.	97p 400 mg	No tiene brazo comparativo	Reducción del 30,9% (21,9-41,1%) Reducción del 22,7% (14,8-32,3%) si solo se consideran los casos con fedratinib 400mg  Reducción síntomas 25,8% (16,9- 34,7%). Reducción del 21,5% (13,7-81,2%) si solo se consideran los casos con fedratinib 400mg	
<b>Evaluación de respuesta en pacientes con plaquetas entre 50 a 100x10<sup>9</sup>/L (32)</b> JAKARTA. Naive JAKARTA 2. Previo ruxolitinib, pacientes intolerantes o resistentes a ruxolitinib	97p 400 mg/ 97p 500 mg  97p 400 mg	JAKARTA  JAKARTA2	<b>JAKARTA:</b> <i>Grupo plaquetas de 50 a 100x10<sup>9</sup>/L (fedratinib 400 mg= 14. Reducción del bazo 35,7%, 95%IC 11-61%)</i> <i>(Placebo=18. Reducción del bazo 0%)</i> <i>Grupo plaquetas &gt; 100x10<sup>9</sup>/L(fedratinib 400 mg= 82. Reducción del bazo 48,8%, 95%IC 38-60%)</i> <i>(Placebo=77. Reducción del bazo 1,3%, 95%IC 0-4%)</i>  <i>Grupo plaquetas de 50 a 100x10<sup>9</sup>/L (fedratinib 400 mg= 14. Reducción del síntomas 30,8%, 95%IC 6-56%)</i> <i>(Placebo=18. Reducción de síntomas 0%)</i> <i>Grupo plaquetas &gt; 100x10<sup>9</sup>/L(fedratinib 400 mg= 82. Reducción de síntomas 42,1%, 95%IC 31-53%)</i> <i>(Placebo=77. Reducción de síntomas 10,8%, 95%IC 3-18%)</i>  <b>JAKARTA2</b> <i>Grupo plaquetas de 50 a 100x10<sup>9</sup>/L (33 casos). Reducción del bazo 36,4%, 95%IC 20-55%)</i>  <i>Grupo plaquetas &gt; 100x10<sup>9</sup>/L (64 casos). Reducción del bazo 28,1%, 95%IC 18-41%)</i>  <i>Grupo plaquetas de 50 a 100x10<sup>9</sup>/L (33 casos). Reducción del síntomas 38,7%, 95%IC 22-58%)</i> <i>Grupo plaquetas &gt; 100x10<sup>9</sup>/L (64 casos). Reducción de síntomas 20,3%, 95%IC 11-33%)</i>	
ARD11936. Pacientes naive  Evaluación eficacia de 300, 400 y 500 mg	300 mg, 10 p 400 mg, 10 p 500 mg, 10 p	No tiene brazo comparativo	Reducción del bazo, 30,1, 33,1 y 43,3% con las dosis de 300 mg, 400 mg, y 500 mg respectivamente.  Reducción de síntomas, 30%, 50% y 73% con las dosis de 300 mg, 400 mg, y 500 mg respectivamente	

No hay análisis de supervivencia en los estudios publicados.