**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

# RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

## DCI: FEDRATINIBUM

**INDICAȚIE***: pentru tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienții adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib*

| | |
|---|---|
| **Data depunerii dosarului** | **23.07.2021** |
| **Numărul dosarului** | **13367** |

## PUNCTAJ: 70

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Fedratinibum

1.2. DC: Inrebic 100 mg

1.3. Cod ATC: L01EJ02

1.4. Data eliberării APP: 08.02.2021

1.5. Deţinătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda

1.6. Tip DCI: orfană

1.6. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului

| **Forma farmaceutică** | **Capsule** |
|---|---|
| Concentraţia | 100 mg |
| Calea de administrare | Pentru administrare orală |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu un flacon din HDPE x 120 capsule (4 ani) |

1.7. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat si completat :

| | |
|---|---|
| **Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj** | **23683,61 lei** |
| **Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică** | **197,36 lei** |

1.8. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Inrebic [1]

| **Indicaţie terapeutică** | **Doza** | **Durata medie a tratamentului** |
|---|---|---|
| Inrebic este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienții adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib. | Doza recomandată de Inrebic este de 400 mg o dată pe zi. | Tratamentul poate fi continuat atât timp cât pacienții obțin beneficii clinice. |

***Grupe speciale de pacienți***

***Insuficiență renală***

*Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei [ClCr] 15 ml/min până la 29 ml/min, calculat prin metoda Cockcroft-Gault [C-G]), doza trebuie redusă la 200 mg. Nu se recomandă modificarea dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (ClCr 30 ml/min până la 89 ml/min, calculat prin metoda C-G). Din cauza creșterii potențiale a expunerii, pacienții cu insuficiență renală moderată preexistentă pot necesita monitorizarea siguranței cel puțin o dată pe săptămână și, dacă este necesar, modificarea dozei pe baza reacțiilor adverse.*

***Insuficiență hepatică***

*Farmacocinetica Inrebic nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Utilizarea Inrebic la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C sau bilirubină totală >3 ori LSN și orice creștere la AST) trebuie evitată. Nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.*

***Vârstnici***
*Nu sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta >65 de ani).*
***Copii şi adolescenţi***
*Siguranța și eficacitatea Inrebic la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND MIELOFIBROZA PRIMARĂ, MIELOFIBROZA TROMBOCITEMIEI POST-ESENȚIALE ȘI MIELOFIBROZA POST-POLICITEMIE VERA

Mielofibroza primară (PMF) este unul dintre cele trei neoplasme mieloproliferative (MPN) care sunt interdependente din punct de vedere morfologic și celuar, celelalte două fiind policitemia vera (PV) și trombocitemia esențială (ET)[(2)].

Mielofibroza primară se caracterizează prin mieloproliferare clonală derivată din celule stem, care adesea, dar nu întotdeauna, se însoțește de mutații JAK2, CALR sau MPL. Caracteristicile suplimentare ale bolii includ reticulina/fibroza de colagen din măduva osoasă, expresia aberantă a citokinelor inflamatorii, anemie, hepatosplenomegalie, hematopoieza extramedulară (EMH), simptome constituționale, cașexie, progresie leucemică și supraviețuire scurtă. Morfologia măduvei osoase este baza principală pentru diagnostic. Prezența mutației JAK2, CALR sau MPL, așteptată la aproximativ 90% dintre pacienți, este de susținere, dar nu este esențială pentru diagnostic; aceste mutații sunt, de asemenea, predominante în MPN-urile strâns legate, și anume policitemia vera (PV) și trombocitemia esențială (ET). Sistemul de clasificare al Organizației Mondiale a Sănătății din 2016 distinge PMF „prefibrotic" de „folosit fibrotic"; primul ar putea imita ET în prezentarea sa. În plus, aproximativ 15% dintre pacienții cu ET sau PV ar putea progresa într-un fenotip asemănător PMF (post-ET/PV MF) în timpul cursului lor clinic[(3)].

Manifestările clinice în mielofibroza primară includ anemie severă, hepatosplenomegalie marcată, simptome constituționale (de exemplu, oboseală, transpirații nocturne, febră), cașexie, dureri osoase, infarct splenic, prurit, tromboză și sângerare[(4)] Eritropoieza ineficientă și EMH hepatosplenic sunt principalele cauze ale anemiei și, respectiv, organomegaliei. Alte complicații ale bolii includ hipertensiunea portală simptomatică care ar putea duce la hemoragie sau ascită și EMH non-hepatosplenic care ar putea duce la compresia cordonului, ascită, revărsat pleural, hipertensiune pulmonară sau durere difuză la nivelul extremităților. În prezent, se presupune că producția aberantă de citokine de către celulele clonale și reacția imună a gazdei contribuie la modificările stromale ale măduvei osoase asociate cu PMF, la eritropoieza ineficientă, EMH, cașexie și simptome constituționale.[(5)] Cauzele decesului includ progresia leucemică care apare la aproximativ 20% dintre pacienți, dar mulți pacienți mor și din cauza unor afecțiuni comorbide, inclusiv evenimente cardiovasculare și consecințe ale citopeniei, inclusiv infecție sau sângerare[(6)].

Conform sistemului de clasificare din 2016 al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru tumorile hematopoietice, categoriile majore de malignități mieloide includ leucemia mieloidă acută (AML) și

neoplasmele asociate; sindroame mielodisplazice (MDS); neoplasme mieloproliferative (MPN); suprapunere MDS/MPN; mastocitoză; neoplasme mieloide/limfoide asociate eozinofiliei cu mutații recurente care implică PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 și PMC1-JAK2; și neoplasme mieloide cu predispoziție germinativă[7,8] (Tabelul 1 )

***Tabelul nr. 1. Clasificarea 2016 a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a tumorilor maligne mieloide***

| *Leucemie mieloidă acută (AML) și neoplasme **asociate*** | ***Neoplasme mieloide cronice*** |
|---|---|
| *AML cu anomalii genetice recurente* | *Neoplasme mieloproliferative (MPN)* |
| | *1. Leucemie mieloidă cronică , BCR-ABL1+* |
| *AML cu modificări legate de mielodisplazie* | *2. Leucemie neutrofilă cronică , adesea cu mutații CSF3R* |
| *Neoplasme mieloide legate de terapie* | *3. Leucemie cronică eozinofilă , nespecificată altfel* |
| *AML, nespecificat altfel* | *4. MPN, neclasificabil (MPN-U)* |
| *Sarcom mieloid* | *5. Policitemia vera (PV)* |
| *Proliferări mieloide asociate în jos* | *6. Trombocitemie esențială (ET)* |
| | *7. Mielofibroză primară (PMF)* |
| | *Mastocitoza* |
| | *Neoplasme mieloide/limfoide cu eozinofilie* |
| | *Neoplasme mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPN)* |
| | *Sindroame mielodisplazice (SMD)* |
| | *Neoplasme mieloide cu predispoziție la linia germinativă* |

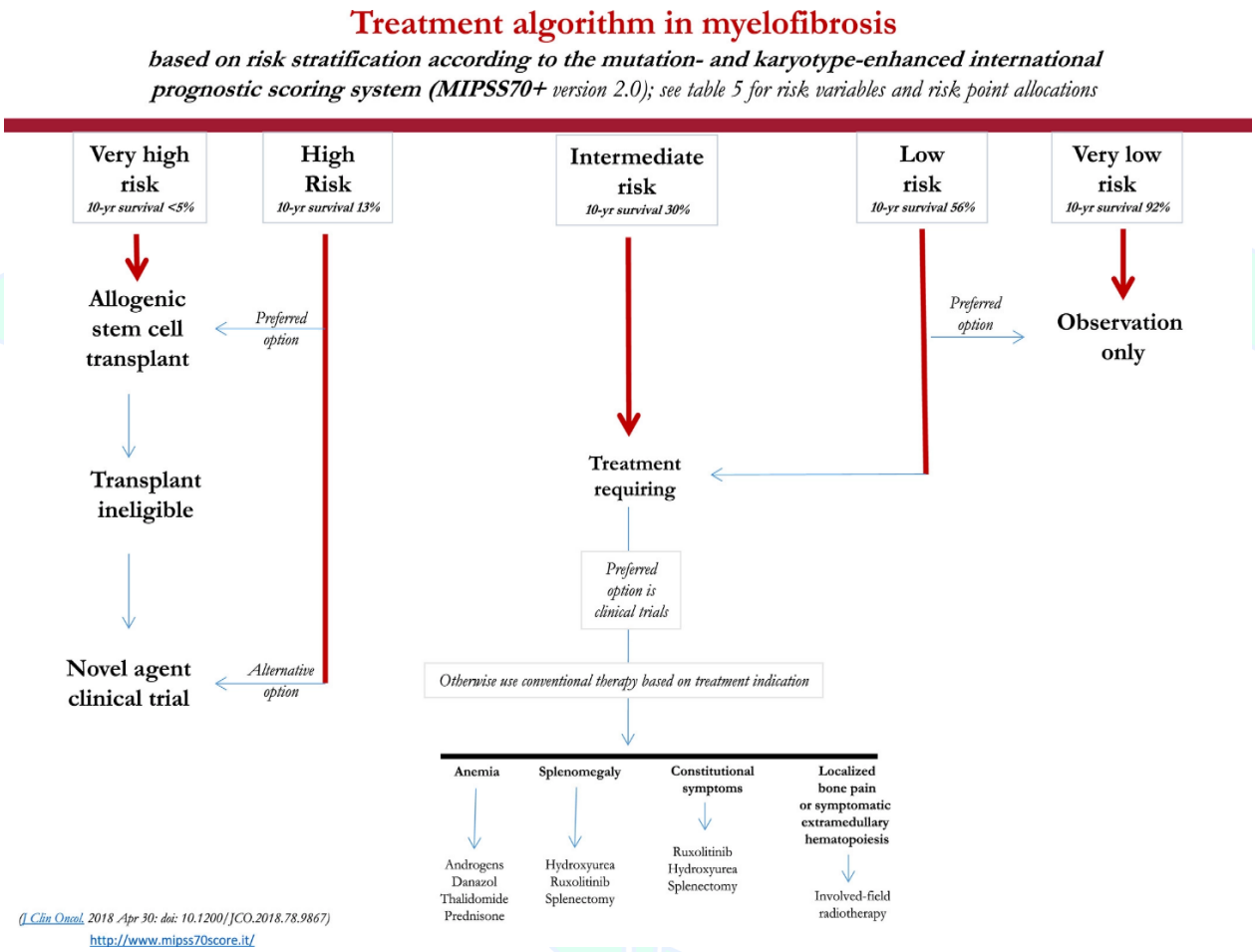
În cadrul categoriei MPN a OMS, policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primară (PMF) sunt grupate operațional împreună ca „ MPN-urile JAK2”. Aproximativ 15% dintre pacienții cu ET sau PV dezvoltă un fenotip asemănător PMF în timp, denumit MF post-ET sau post-PV, cu tratament și rezultat similar. Mutațiile somatice în MPN, inclusiv PMF, sunt clasificate în mutații „driver” și „alte”; primele includ JAK2, CALR și MPL; iar acesta din urmă, ASXL1, SRSF2, U2AF1. În general, se crede că mutațiile driverului sunt esențiale pentru fenotipul MPN, în timp ce „alte” mutații ar putea contribui la progresia bolii și la transformarea leucemică[3].

Morfologia măduvei osoase este baza principală pentru diagnostic. Prezența mutației JAK2, CALR sau MPL, așteptată la aproximativ 90% dintre pacienți, este de susținere, dar nu este esențială pentru diagnostic; aceste mutații sunt, de asemenea, predominante în MPN-urile strâns legate, și anume policitemia vera (PV) și trombocitemia esențială (ET). Sistemul de clasificare al Organizației Mondiale a Sănătății din 2016 distinge PMF „prefibrotic” de „folosit fibrotic”; primul ar putea imita ET în prezentarea sa. În plus, aproximativ 15% dintre pacienții cu ET sau PV ar putea progresa într-un fenotip asemănător PMF (post-ET/PV MF) în timpul cursului lor clinic.

Diagnosticul actual al PMF se bazează pe criteriile OMS din 2016 și implică o evaluarea caracteristicilor

clinice și de laborator, Diagnosticul MF post-PV sau post-ET ar trebui să respecte criteriile recomandate de Grupul Internațional de Lucru pentru Cercetarea și Tratamentul Neoplasmelor Mieloproliferative (IWG-MRT).

***Tabelul nr. 2 Algoritm de tratament în mielofibroză bazat pe stratificarea riscului în funcție de sistemul internațional de scor prognostic îmbunătățit cu mutații și cariotip (MIPSS70+ versiunea 2.0)***




Singura modalitate de tratament care este în prezent capabilă să prelungească supraviețuirea sau potențiala vindecare în mielofibroză este transplantul alogenic de celule stem hematopoietice (AHSCT)[9]. AHSCT în mielofibroză este strict limitată din cauza ratelor ridicate de morbiditate și mortalitate. Se asociaza în prezent cu o rată de cel puțin 50% a deceselor legate de transplant[10]. Terapia medicamentoasă actuală pentru PMF este în mare parte paliativă și nu s-a demonstrat că modifică în mod favorabil istoria naturală a bolii sau prelungește supraviețuirea.

Inhibitorul Janus kinazei 2 (JAK2) Ruxolitinib este tratamentul de primă linie pentru pacienții cu MF cu risc intermediar II sau cu risc ridicat, cu splenomegalie și simptome constituționale, dar majoritatea pacienților cu MF dezvoltă rezistență sau intoleranță la Ruxolitinib.

Tratamentul cu inhibitori JAK2 în mielofibroză nu s-a dovedit să inverseze fibroza măduvei osoase sau

să inducă remisii complete sau parțiale, în schimb, valoarea sa este limitată la ameliorarea simptomelor și la reducerea dimensiunii splinei[11,12,13].

## 3. LOCUL ȘI ROLUL FEDRATINIBUMLUI ÎN TRATAMENTUL MIELOFIBROZEI PRIMARE, MIELOFIBROZEI TROMBOCITEMIEI POST-ESENȚIALE ȘI MIELOFIBROZEI POST-POLICITEMIE VERA

După descoperirea mutației JAK2V617F în neoplasmele mieloproliferative în 2005, fedratinibul a fost dezvoltat ca un mic inhibitor molecular al JAK2. Acesta a intrat rapid în dezvoltarea clinică, cu deschiderea unui studiu clinic de fază 1 în 2008, unde a fost raportat un impact favorabil asupra răspunsurilor la splenomegalie și mielofibrozei. Un studiu de fază 3 la pacienții cu MF naivi tratați cu inhibitor JAK2 a fost urmat în 2011 (JAKARTA). După acesta a urmat în 2012 un studiu de fază 2 la pacienții cu mielofibroză rezistenți sau intoleranți la ruxolitinib (JAKARTA-2). Dezvoltarea clinică a suferit un regres major între 2013 și 2017, când Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a suspendat clinic fedratinib din cauza dezvoltării simptomelor privind encefalopatia Wernicke la 8 din 608 subiecți (1,3%) care au primit drogul. În cele din urmă s-a ajuns la concluzia că nu există dovezi că fedratinib induce direct WE, dar au fost identificați factori de risc clari (de exemplu, alimentație deficitară, toxicitate gastrointestinală necontrolată). În august 2019, FDA a aprobat fedratinib pentru tratamentul adulților cu MF cu risc intermediar-2 sau înalt. În special, aprobarea include un „avertisment cutie neagră" privind riscul de encefalopatie gravă și fatală, inclusiv WE, cu toste acestea, Fedratinibul oferind o opțiune suplimentară de tratament atât de necesară pentru pacienții cu MF și revitalizează dezvoltarea terapeutică în neoplasmele mieloproliferative (MPN)[15] .

În 2 studii principale pe pacienți cu mielofibroză, fedratinib a fost eficace în reducerea splenomegaliei la pacienții cu mielofibroză.

În primul studiu, pe pacienți cu mielofibroză care nu mai fuseseră tratați înainte cu un inhibitor JAK, s-a observat o reducere de cel puțin 35 % a mărimii splinei, măsurată prin scanare, la 36 % (35 din 97) din pacienții care au primit Inrebic, față de 1 % (1 din 96) din pacienții care au primit placebo. În acest studiu, s-a observat o reducere a simptomelor de cel puțin 50 %, pe o scară de evaluare a simptomelor mielofibrozei, la 40 % (36 din 89) din pacienții care au primit Inrebic, față de 9 % (7 din 81) din pacienții care au primit placebo. Un al doilea studiu a cuprins pacienți cu mielofibroză care fuseseră deja tratați cu inhibitorul JAK ruxolitinib; la majoritatea lor, tratamentul cu ruxolitinib nu dăduse rezultate sau putuse fi continuat din cauza reacțiilor adverse sau boala recidivase. În acest studiu s-a observat o reducere de cel puțin 35 % a mărimii splinei la aproximativ 23 % (22 din 97) din pacienții care au primit Inrebic 400 mg o dată pe zi[16].

Conform recomandarilor publicate pe situl Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie fedratinibul este recomandat pentru utilizare în cadrul Fondului de medicamente pentru cancer ca o opțiune pentru tratarea splenomegaliei legate de boală sau a simptomelor de mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială

la adulți. Acest medicament este recomandat numai dacă pacienții au urmat tratament anterior cu ruxolitinib și sunt respectate condițiile din acordul de acces gestionat pentru fedratinib[17].

Dovezile studiilor clinice pentru persoanele care au oprit tratamentul cu ruxolitinibul sugerează că fedratinibul îmbunătățește simptomele mielofibrozei și reduce dimensiunea splinei. Cu toate că aceste dovezi sunt incerte, deoarece fedratinibul nu a fost comparat cu cea mai bună terapie disponibilă iar unii pacienți nu au finalizat tratamentul[16].

De asemenea, nu este clar stabilit cât de mult supravietuiesc persoanele ce au urmat tratament cu fedratinib în comparație cu cea mai bună terapie disponibilă, iar acest lucru influențează rezultatele cu privier la rentabilitatea tratamentului. Există, de asemenea, incertitudine cu privire la numărul de persoane care ar continua să aibă un răspuns în cazul în care boala lor nu răspunde pe deplin[16].

Pe baza dovezilor disponibile până în prezent fedratinib, nu îndeplinește criteriile NICE pentru a fi considerat un tratament ce prelungește supraviețuirea. Estimările cost-eficacitate pentru fedratinib în comparație cu cea mai bună terapie disponibilă sunt incerte din cauza limitărilor datelor. Deoarece unele dintre aceste estimări sunt mai mari decât ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS, fedratinib nu poate fi recomandat pentru utilizarea de rutină în NHS[17].

## 4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Inrebic a fost desemnat „*medicament orfan*” pentru mielofibroză primară la 1 octombrie 2010 (EU/3/10/794), pentru mielofibroză post-policitemie vera la 26 noiembrie 2010 (EU/3/10/811) și pentru mielofibroză post-trombocitemie esențială la 26 noiembrie 2010(EU/3/10/810.

Comitetul pentru produse medicamentoase orfane în 16.9.2021 a revizuit desemnarea produsului medicamentos "Diclorhidrat de N-tert-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino] benzensulfonamidă monohidrat” ca produs medicamentos orfan și a fost înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/10/810 iar deţinuţinerea a fost transferată de la Celgene Europe B.V. către Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

La momentul desemnării, mielofibroza primară afecta aproximativ 0,3 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE), acest lucru a fost echivalând cu un numar total de aproximativ 15.000 de persoane.

În 8 Februarie 2021 Comitetul pentru produse medicamentoase orfane a revizuit desemnarea ca ”orfan” pentru Inrebic la momentul emiterii autorizației de introducere pe piață, și a confirmat menținerea desemnarii ca orfan[18].

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

## 5. PUNCTAJ

| Criteriu de evaluare | Nr. puncte |
|---|---|
| *1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acţiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată* | 70 |
| **TOTAL PUNCTAJ** | **70** |

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Fedratinibum** cu **DC Inrebic** întrunește punctajul de admitere **condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

## 7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Fedratinibum** pentru indicatia *"tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienții adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib"*.

***Referințe:***

1. **European Medicines Agency.** *Rezumatul Caracteristicilor Produsului Inrebic* https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153491/anx_153491_ro.pdf, accesat ian. 2022;
2. **Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD.**" *Myelofibrosis: genetic characteristics and the emerging therapeutic landscape"*, Cancer Res. 2021 Dec 15: canres.2930.2021. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2930;
3. **Tefferi A.**" *Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management"*, Am J Hematol. 2021 ian;96(1):145-162. doi: 10.1002/ajh.26050. Epub 2020 2 decembrie.PMID: 33197049 Revizuire;
4. **Tefferi A."** *Myelofibrosis with myeloid metaplasia"*, N Engl J Med. 2000 Apr 27;342(17):1255-65. doi: 10.1056/NEJM200004273421706;
5. **Tefferi A.**" *Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia"*. J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8520-30. doi: 10.1200/JCO.2004.00.9316;

6. **Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, et al.**" Blast *phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. Leukemia",* 2018; 32: 1200 – 1210;
7. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.**" The *2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia"*. Blood. 2016; 127: 2391- 2405;
8. **Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al.**" The *2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion",* Blood Cancer J. 2018; 8:15;
9. **Tefferi A, Partain DK, Palmer JM, et al.**" Allogeneic *hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis"*. Am J Hematol. 2018; 93: 649- 654;
10. **Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al.**" Outcome *of transplantation for myelofibrosis"*. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 358- 367;
11. **Cervantes F, Mesa R, Barosi G.**" New *and old treatment modalities in primary myelofibrosis"*. Cancer J. 2007; 13: 377- 383;
12. **Elliott MA, Mesa RA, Li CY, et al.**" Thalidomide *treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia"*. Br J Haematol. 2002; 117: 288- 296;
13. **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;
14. **Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al.**" Acquired *mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders".* Lancet. 2005;365(9464):1054–1061. doi:10.1016/S0140-6736(05)71142-9;
15. **Mullally A, Hood J, Harrison C, Mesa R." Fedratinib** *in myelofibrosis",* Blood Adv. 2020 Apr 28;4(8):1792-1800. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000954.PMID: 32343799;
16. **European Medicines Agency. EMA/694589/2020 EMEA/H/C/005026 Inrebic (fedratinib)"** *An overview of Inrebic and why it is authorised in the EU"* https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/inrebic-epar-medicine-overview_en.pdf, accesat ianuarie 2022;
17. **NICE** ghid TA756/16. dec. 2021 *"Fedratinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in myelofibrosis",* https://www.nice.org.uk/guidance/ta756/resources/fedratinib-for-treating-diseaserelated-splenomegaly-or-symptoms-in-myelofibrosis-pdf-82611378796741, accesat ianuarie 2022;
18. **European Medicines Agency," Orphan** *Maintenance Assessment Report"* - EMADOC-1700519818-608960 https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/inrebic-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf**,** accesat ianuarie 2022;

*Raport finalizat la data de: 20.01.2022*

**Coordonator DETM**
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**