



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 15 DECEMBRE 2021

*fédralinib*  
**INREBIC 100 mg, gélule**

**Première évaluation**

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.

### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique est le seul traitement potentiellement curatif indiqué habituellement chez les patients ayant une maladie relativement évoluée – à risque intermédiaire ou élevé, mais seule une minorité de patients est éligible pour une greffe (du fait de leur âge et/ou état général et de la nécessité de disponibilité d'un donneur compatible). Pour les patients non éligibles à la greffe, la prise en charge dépend du niveau de risque de la myélofibrose (score IPSS) et de la symptomatologie du patient. Elle vise à améliorer les symptômes soit constitutionnels, soit directement associés à la splénomégalie et/ou à corriger les anomalies de l'hématopoïèse.

En dehors de l'allogreffe qui va concerner très peu de patients, il n'existe pas de traitement permettant de faire régresser de façon constante et définitive la myélofibrose. Le traitement est essentiellement palliatif, ralentissant l'évolution de la fibrose ou diminuant la splénomégalie et les symptômes inflammatoires, ou palliant les conséquences des cytopénies. Les médicaments employés sont l'hydroxyurée, l'interféron alpha, les corticoïdes, les IMiD (lenalidomide, revlimid), les transfusions.

L'hydroxyurée est utilisée en pratique courante sur la base d'un bénéfice mal établi dans des études anciennes. Son utilisation a été remplacée par celle des inhibiteurs de JAK.

JAKAVI (ruxolitinib) est le premier inhibiteur de JAK ayant obtenu une AMM dans le traitement de la myélofibrose. Son efficacité dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, a été établie sur la réduction du volume splénique et sur la symptomatologie qui en découle.

En cas d'échec ou d'intolérance au ruxolitinib, aucun traitement de 2<sup>ème</sup> ligne ne disposait d'une AMM ou était recommandé dans le traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la myélofibrose.

#### **Place d'INREBIC (fédratinib) dans la stratégie thérapeutique :**

**INREBIC (fédratinib) est le 2<sup>ème</sup> représentant de la classe des inhibiteurs de Janus kinase (JAK) indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de JAK ou qui ont été préalablement traités par le ruxolitinib (l'autre anti-JAK actuellement disponible). Son efficacité a été établie sur la réduction du volume splénique.**

**Chez les patients naïfs d'inhibiteur de JAK, en l'absence de données comparatives, la place d'INREBIC (fédratinib) par rapport à JAKAVI (ruxolitinib) ne peut pas être déterminée.**

**Chez les patients ayant été traités par le ruxolitinib, INREBIC (fédratinib) est une option de traitement mais il persiste des incertitudes sur son apport du fait de l'absence de démarche comparative et de la définition non consensuelle de la résistance au ruxolitinib.**

**Considérant le risque de survenue d'encéphalopathie de Wernicke identifié au cours des études cliniques avec une posologie supérieure à celle recommandée (500 mg), la Commission rappelle l'importance d'évaluer puis de surveiller le taux de thiamine avant de commencer le traitement par fédratinib puis périodiquement pendant le traitement. Elle rappelle également que comme précisé dans le RCP, toute modification de l'état mental, confusion mentale ou atteinte de la mémoire doit éveiller une suspicion d'encéphalopathie potentielle, y compris d'une encéphalopathie de Wernicke, donner lieu à une évaluation complète, incluant un examen neurologique, une évaluation des taux de thiamine et des examens d'imagerie (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).**

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)