



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

fédrationib

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^{ème} 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^{ème} 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).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	INREBIC (fédratinib) est 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 Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.
SMR	MODÉRÉ
ASMR	<p> D 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 et naïfs d'inhibiteur de JAK : </p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité d'INREBIC (fédratinib) en comparaison au placebo en termes de taux de réponse splénique (RS_{35%}) avec une différence absolue de 35,4 % en faveur du fédratinib 400 mg ($p < 0,0001$; IC_{97,5%} [24,2 ; 46,7]), <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale ou de la survie sans progression, - des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur ce critère, - du profil de tolérance d'INREBIC (fédratinib) marqué par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques (anémies, thrombopénies) et la survenue de cas potentiels graves d'encéphalopathie de Wernicke au cours des études toutefois à une posologie supérieure à celle recommandée dans l'indication, - de l'absence de données comparatives versus JAKAVI (ruxolitinib, comparateur cliniquement pertinent) mais tenant compte du développement concomitant n'ayant pas permis la réalisation d'une telle étude, <p>la Commission considère qu'INREBIC (fédratinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle incluant JAKAVI (ruxolitinib) pour 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 et <u>naïfs d'inhibiteur de JAK</u>.</p> <p> D 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 et qui ont été traités par ruxolitinib : </p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une réduction suggérée du volume splénique (RS_{35%}) chez 48,2 % (IC_{95%} = [37,1 ; 59,4]) des patients précédemment traités par ruxolitinib et traités par fédratinib dans l'étude JAKARTA-2, <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'impossibilité de quantifier l'effet propre du traitement par fédratinib en raison de la méthodologie non comparative de l'étude JAKARTA-2, - du profil de tolérance d'INREBIC (fédratinib) marqué par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques (anémies, thrombopénies) et la survenue de cas potentiels graves d'encéphalopathie de Wernicke au cours des études toutefois à une posologie supérieure à celle recommandée dans l'indication, - des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire,

	la Commission considère qu'INREBIC (fédratinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de 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 et <u>précédemment traités par ruxolitinib</u> .
ISP	INREBIC (fédratinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Place d'INREBIC (fédratinib) dans la stratégie thérapeutique :</p> <p>INREBIC (fédratinib) est le 2^{ème} 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
Population cible	<p>Chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur de JAK, la population cible d'INREBIC (fédratinib) est estimée à 540 patients par an.</p> <p>Chez les patients précédemment traités par ruxolitinib, la population cible d'INREBIC (fédratinib) est estimée à 240 patients par an.</p>
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours FREEDOM (données disponibles fin 2023) et FREEDOM-2 (données disponibles fin 2024).</p> <p>Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité INREBIC (fédratinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans son indication d'AMM : « 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 ». Cette AMM a été obtenue le 8 février 2021 par procédure européenne centralisée.

Le fédratinib est un nouvel inhibiteur JAK inhibant la voie de signalisation des kinases JAK2 et FLT3 qui joue un rôle clé dans la pathogenèse de la myélofibrose.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir pour 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 :

- **de score IPSS intermédiaire- 2 ou élevé et naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou,**
- **qui ont été traités par ruxolitinib.**

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer INREBIC (fédratinib) dans l'entièreté de l'AMM.

INREBIC (fédratinib) a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) depuis le 22 novembre 2019. A la date de soumission du dossier, 4 ATUn ont été délivrées et 2 ATUn sont en cours.

La Commission a examiné une autre spécialité dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose : JAKAVI (ruxolitinib) indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle. Elle a accordé à JAKAVI (ruxolitinib) un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle¹.

02 INDICATIONS

« INREBIC (fédratinib) est 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 Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.** »

03 POSOLOGIE

« Les patients sous traitement par ruxolitinib, avant de commencer le traitement par INREBIC, doivent progressivement diminuer puis arrêter le ruxolitinib, conformément aux informations de prescription du ruxolitinib.

¹ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 9 janvier 2013 et du 6 juillet 2016 relatifs à JAKAVI (ruxolitinib). Disponibles sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/jakavi_ins_avis2_ct12530.pdf
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/jakavi_pic_ne_avis2_ct14600.pdf

Une analyse initiale des taux de thiamine (vitamine B1), de la numération formule sanguine, du bilan hépatique, des taux d'amylase/lipase, de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la créatinine doit être obtenue avant d'instaurer le traitement par INREBIC, puis effectuée périodiquement pendant le traitement, et lorsque cela est cliniquement indiqué. Le traitement par INREBIC ne doit pas être instauré chez les patients présentant une carence en thiamine, tant que les taux de thiamine n'ont pas été corrigés (voir rubrique 4.4 du RCP). Instaurer un traitement par INREBIC n'est pas recommandé chez les patients présentant une numération plaquettaire initiale inférieure à $50 \times 10^9/l$ et une PNN $< 1,0 \times 10^9/l$.

Il est recommandé qu'un traitement prophylactique par antiémétiques soit utilisé, conformément aux recommandations locales, pendant les 8 premières semaines de traitement et poursuivi par la suite, lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4 du RCP). L'administration d'INREBIC avec un repas riche en lipides peut réduire l'incidence de nausées et de vomissements.

La dose recommandée d'INREBIC est de 400 mg une fois par jour.

Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que les patients en retirent un bénéfice clinique. Des modifications de la dose doivent être envisagées pour les toxicités hématologiques et non hématologiques (cf. RCP). INREBIC doit être arrêté chez les patients qui ne peuvent tolérer une dose de 200 mg/jour [...] ».

04 BESOIN MEDICAL

La myélofibrose est un néoplasme myéloprolifératif qui peut être primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle caractérisée par un envahissement de la moelle osseuse par un tissu fibreux, l'empêchant alors de produire les cellules sanguines. L'incidence annuelle est de 0,58 pour 100 000 patients-années en Europe². En France, l'incidence de la myélofibrose est estimée à 520 nouveaux cas par an³. L'âge médian de diagnostic est de 67 ans².

La médiane de la survie est de 3,5 à 5,5 années². La cause la plus fréquente de décès est l'évolution de la myélofibrose vers une leucémie aiguë myéloïde (20%)².

Les mutations de JAK2 représentent l'anomalie génétique la plus fréquemment associée à une myélofibrose primitive ou secondaire. La mutation V617F de JAK2 est présente dans 60 % des cas⁴. D'autres mutations peuvent être présentes chez les patients ayant une myélofibrose primitive [mutations CALR (calréticuline) et mutations MPL (récepteur à la thrombopoïétine)] et environ 10 % des patients n'ont pas de mutation JAK2, CALR ou MPL détectable et sont considérés « triple négatif ».

Les mutations JAK2, CALR et MPL activent la voie de signalisation JAK/STAT et il en résulte une prolifération cellulaire, une inhibition de la mort cellulaire et une expansion clonale des cellules myéloïdes.

Les manifestations cliniques peuvent inclure une altération de l'état général, de la fièvre, des sueurs, un prurit, une anémie, une pâleur, une splénomégalie, un état hypermétabolique, des pétéchies, des ecchymoses, des saignements, une hépatomégalie et une hypertension portale⁵.

² EMA. EPAR – INREBIC (fédratinib) du 10 décembre 2020. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf

³ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Saint-Maurice: Santé publique France, 2019.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 6 juillet 2016 relatif à JAKAVI (ruxolitinib). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/jakavi_pic_ne_avis2_ct14600.pdf

⁵ Orphanet. Myélofibrose primaire. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8745&MISSING%20CONTENT=Myelofibrose-primaire&search=Disease_Search_Simple&title=Myelofibrose-primaire [consulté le 01/10/2021]

Le diagnostic des néoplasmes myéloprolifératifs est basé sur les critères de l’OMS de 2016 qui sont des critères cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires⁶. Cela inclut la présence d’une des 3 mutations (JAK2, CALR et MPL). Chez les patients avec une maladie triple négative, la détection d’une des mutations somatiques associées suffit comme marqueur pour le diagnostic^{2,6}. Pour les myélofibroses secondaires, les critères de diagnostic ont été établis par un consensus du groupe IWG-MRT (*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*)⁶.

Plusieurs scores pronostics ont été développés pour évaluer les niveaux de risque des patients ayant une myélofibrose et pour faciliter le choix du traitement. Parmi ces scores, Le score IPSS (*International Prognostic Scoring System*) réalisé au diagnostic, est utilisé pour prédire la survie au diagnostic et le score DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) est utilisé pour prédire la survie tout au long de la maladie. Ces scores sont calculés en fonction des facteurs pronostics suivants : l’âge > 65 ans, présence de symptômes constitutionnels, taux d’hémoglobine < 10 g/dL, leucocytes > 25 x 10⁹/L et blastes circulant ≥ 1 % (1 point pour chaque facteur de risque, cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Niveaux de risque du score IPSS⁷

Niveaux de risques du score IPSS	Score	Médiane de survie globale ⁷
Faible	0	11,3 ans
Intermédiaire – 1	1	7,9 ans
Intermédiaire - 2	2	4 ans
Elevé	≥ 3	2,3 ans

La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital. Chez les patients ayant une myélofibrose de risque intermédiaire-2 ou élevé selon le score IPSS (environ 50 % des patients), la médiane de survie globale varie de 2,3 à 4 ans⁷.

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. Il n’agit pas spécifiquement sur les mutations notamment la mutation V617F de JAK2⁴. Il a été utilisé pour le traitement de la splénomégalie symptomatique avec un taux de réponse de 40 %. Néanmoins, les patients ont eu recours à une autre alternative après un an de traitement dans 80 % des cas⁸. Son utilisation a été remplacée par celle des inhibiteurs de JAK⁸.

⁶ O’Sullivan JM. Myelofibrosis: Clinicopathologic features, prognosis, and management. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(2):121-31.

⁷ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-901

⁸ Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26.

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. Selon les recommandations (ELN 2018⁹ et ESMO 2015⁸), JAKAVI (ruxolitinib) est recommandé en première intention chez les patients symptomatiques ayant un risque intermédiaire-2 ou élevé dans le traitement de la splénomégalie liée à la myélofibrose. Chez les patients symptomatiques ayant un risque intermédiaire-1 avec une splénomégalie hautement symptomatique (ex : présence de symptômes locaux, ou réduction de la prise alimentaire), JAKAVI (ruxolitinib) est également recommandé en première intention selon les recommandations de l'ELN (2018)⁹. Chez les autres patients à risque intermédiaire-1 ou à faible risque, l'hydroxyurée est recommandée en première intention⁹.

En cas d'échec ou d'intolérance au ruxolitinib, aucun traitement en dehors d'INREBIC (fédratinib) ne dispose d'une AMM ou est recommandé dans le traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la myélofibrose. Chez ces patients, la médiane de survie est de 6 à 16 mois¹⁰.

La Commission a souligné dans son avis du 6 juillet 2016⁴ que JAKAVI (ruxolitinib) devait être proposé aux seuls patients symptomatiques notamment en cas de splénomégalie importante et réfractaire et que l'accroissement des besoins transfusionnels qu'il pouvait entraîner devait être pris en compte⁴.

Dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive ou secondaire, le besoin médical, chez les patients naïfs de traitement par ruxolitinib, est actuellement partiellement couvert par le ruxolitinib. Chez les patients qui ont déjà été traités par ruxolitinib, le besoin est partiellement couvert par des médicaments utilisés hors AMM sur la base d'avis experts : l'hydroxyurée, les corticoïdes, le revlimid, le lenalidomide ou l'interféron alpha...

Il existe donc un besoin médical de disposer de traitements efficaces et bien tolérés pour prolonger la survie, diminuer les symptômes liés à la myélofibrose, et améliorer la qualité de vie des patients.

⁹ Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European leukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-69.

¹⁰ EMA. Assessment report. INREBIC. Procedure No. EMEA/H/C/005026/0000. 10 dec 2020

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP d'INREBIC (fédratinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive ou secondaire qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.

05.1 Médicaments

5.1.1 Traitement des patients adultes naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK)

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
JAKAVI (ruxolitinib) <i>Novartis</i>	Oui	JAKAVI est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.	06/07/2016 (Ré-évaluation)	Important	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la précédente appréciation de la Commission, à savoir que JAKAVI apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Traitement des patients adultes qui ont été traités par ruxolitinib

En cas d'échec ou d'intolérance au ruxolitinib, aucun traitement en dehors d'INREBIC (fédratinib) ne dispose d'une AMM dans le traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la myélofibrose. De plus, les recommandations de ELN 2018⁹ (antérieures à l'AMM de fédratinib) ne mentionnent aucun traitement de 2^{ème} ligne.

Des traitements tels que l'hydroxyurée, les corticoïdes, le revlimid, le lenalidomide ou l'interféron alpha peuvent être utilisés en pratique (sur avis d'experts) à ce stade de la maladie bien que les données étayant leur efficacité soient limitées et que ces médicaments soient utilisés hors-AMM. Ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INREBIC (fédratinib) sont :

- pour le traitement des patients naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) : JAKAVI (ruxolitinib),
- pour le traitement des patients qui ont été traités par ruxolitinib : l'hydroxyurée, les corticoïdes, le revlimid, le lenalidomide ou l'interféron alpha.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité INREBIC (fédratinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 16 août 2019 avec un libellé restreint : « INREBIC is indicated for the treatment of adult patients with intermediate-2 or high-risk primary or secondary (post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia) myelofibrosis (MF) ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'INREBIC (fédratinib) repose principalement sur deux études cliniques :

- l'étude JAKARTA : étude de phase III, de supériorité, randomisée en double aveugle, internationale, contrôlée versus placebo ayant comparé l'efficacité et la tolérance du fédératinib par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints de myélofibrose de **score IPSS intermédiaire-2 ou élevé et naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK)** ;
- l'étude JAKARTA-2 : étude de phase II, non randomisée, mono-bras, en ouvert, internationale ayant évalué l'efficacité et la tolérance du fédératinib dans le traitement des patients atteints de myélofibrose et **précédemment traités par ruxolitinib**.

Le laboratoire a également fourni deux comparaisons indirectes :

- comparaison des résultats du fédératinib dans l'étude JAKARTA à ceux du ruxolitinib dans les études COMFORT-I et COMFORT-II, chez les patients atteints de myélofibrose **naïfs de traitement par inhibiteur de JAK**.
- comparaison des résultats du fédératinib dans l'étude JAKARTA-2 à ceux du meilleur traitement disponible, soit le groupe comparateur des études SIMPLIFY-2¹¹ et PERSIST-2¹², **chez les patients ayant précédemment reçu un traitement par inhibiteur de JAK (ruxolitinib)**. Les traitements évalués dans les études SIMPLIFY-2 (momélotinib) et PERSIST-2 (pacritinib) ne sont pas disponibles en France.

Compte-tenu des nombreuses limites méthodologiques identifiées (notamment le faible nombre de facteurs de confusion ou prédictifs de la réponse au traitement pris en compte et l'hétérogénéité des sujets inclus dans les études ainsi comparées), ces comparaisons indirectes ne seront pas détaillées dans cet avis, aucune conclusion formelle ne pouvant en être tirée.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude JAKARTA chez les patients naïfs d'inhibiteur JAK et avec un score IPSS intermédiaire-2 ou élevé

Référence	Etude JAKARTA ¹³
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01437787
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité du fédératinib (400 mg ou 500 mg/jour) par rapport au placebo en termes de réduction du volume splénique chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, dont la maladie est de risque intermédiaire-2 ou élevé, et ayant une splénomégalie.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> placebo, randomisée en double aveugle, en 3 groupes parallèles. Aucun critère de stratification n'a été appliqué à la randomisation.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : décembre 2011 – septembre 2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 1 mai 2013 Arrêt prématuré de l'étude : 18 novembre 2013 Etude conduite dans 94 centres et 24 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 27 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés de 18 ans ou plus, - myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, selon les critères de 2008 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'IWG-MRT (<i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>),

¹¹ L'étude SIMPLIFY-2 a comparé le momelotinib versus « le meilleur traitement disponible »

¹² L'étude PERSIST-2 a comparé le pacritinib versus « le meilleur traitement disponible »

¹³ Pardanani A, Harrison C, Cortes JE et al. Safety and Efficacy of Fédératinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015 Aug;1(5):643-51.

	<ul style="list-style-type: none"> - myélofibrose à risque intermédiaire-2 ou élevé, telle que définie par les critères de l'IWG-MRT modifié^{14,15}, - splénomégalie palpable avec un débord costal d'au moins 5 cm, - ECOG de 0, 1 ou 2, - bilan biologique réalisé dans les 14 jours précédant l'instauration des traitements à l'étude avec les résultats suivants : <ul style="list-style-type: none"> o neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/L$, o numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$, o créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN), o Amylase et lipase sériques $\leq 1,5 \times$ LSN, - espérance de vie ≥ 6 mois,
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de splénectomie, - traitement antérieur par un inhibiteur de JAK2, - antécédents de traitement par chimiothérapie (ex hydroxyurée), immunomodulateur (ex thalidomide, interféron-alpha), anagrélide, immunosuppresseur, corticostéroïdes (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), facteur de croissance (ex érythropoïétine) ou hormones (ex androgènes, danazol) dans les 14 jours précédents l'instauration du fédératinib ou du placebo, darbépoétine dans les 28 jours précédents l'instauration du fédératinib ou du placebo, - chirurgie majeure dans les 28 jours ou radiothérapie dans les 6 mois précédents le début du traitement, - traitement par aspirine à des doses > 150 mg, - insuffisance cardiaque congestive non contrôlée de classe 3 ou 4 selon la classification NYHA (<i>New York Heart Association</i>)
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les patients ont été randomisés dans 3 groupes parallèles pour recevoir pendant 6 cycles de 28 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fédératinib 400 mg (posologie retenue par l'AMM) - fédératinib 500 mg (posologie non retenue par l'AMM) - placebo <p>puis du cycle 7 à la fin du traitement, les patients initialement inclus dans le groupe placebo et éligibles¹⁶ étaient randomisés une seconde fois selon un ratio 1:1 pour recevoir du fédératinib 400 ou 500 mg (crossover). Les patients non éligibles continuaient à recevoir le placebo (cf. Figure 1).</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou rechute ou une toxicité nécessitant l'arrêt du traitement.</p> <p>Après l'arrêt précoce de l'étude le 18 novembre 2013¹⁷ et conformément à l'amendement 4 du protocole, tous les patients ont arrêté définitivement le traitement par le fédératinib. Tous les patients, y compris ceux ayant arrêté le traitement avant</p>

¹⁴ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 ;113(13) :2895-2901.

¹⁵ Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22(2):437-438.

¹⁶ Les patients éligibles sont définis comme les patients satisfaisant les critères d'inclusion et de non-inclusion pré spécifiés au protocole, se trouvant dans l'une des deux situations suivantes : patients ayant terminé 6 cycles de traitement et disposant de résultats d'imagerie de fin de cycle 6 **ou** patients ayant une progression de la maladie avant la fin du cycle 6 de traitement. Une progression de la maladie était définie comme la présence de l'un des critères suivants : splénomégalie progressive (*i.e.* augmentation du volume de la rate $\geq 25\%$ par rapport à la randomisation) ; transformation leucémique, confirmée par un nombre de blastes médullaires $\geq 20\%$ ou la survenue d'un sarcome granulocyttaire ; et augmentation du taux de blastes périphériques $\geq 20\%$ persistant pendant ≥ 1 semaine.

¹⁷ après la survenue de 7 événements potentiels d'encéphalopathies de Wernicke chez des patients traités par fédératinib parmi plus de 600 patients inclus dans 8 études cliniques, le sponsor a arrêté son développement. Tous les patients ont arrêté définitivement le traitement par fédératinib.

l'arrêt précoce de l'étude, pouvaient recevoir de la thiamine¹⁸ pendant au moins 90 jours.

Ces patients ont été suivis jusqu'à 90 ± 3 jours, après le début du traitement par thiamine. Tous les patients ayant arrêté le traitement par fédératinib pouvaient également recevoir une alternative thérapeutique, initiée après une période de sevrage (wash-out) d'au moins deux semaines après la dernière dose du fédératinib. Le traitement par thiamine et le suivi ont été maintenus.

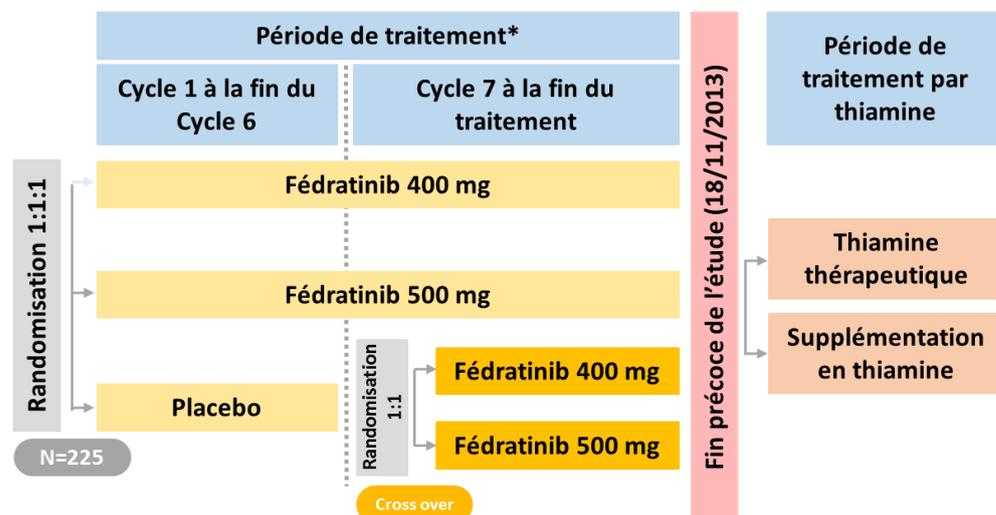


Figure 1 : schéma de l'étude JAKARTA

Traitements étudiés

Au cours de la phase de traitement allant du cycle 1 à la fin du cycle 6, les patients ont été randomisés (1 : 1 : 1) pour recevoir :

Groupe fédératinib 400 mg : 400 mg de fédératinib auto-administré par voie orale une fois par jour pendant les 28 jours du cycle,

Groupe fédératinib 500 mg : 500 mg de fédératinib auto-administré par voie orale une fois par jour pendant les 28 jours du cycle ;

Groupe placebo : placebo auto-administré par voie orale une fois par jour pendant les 28 jours du cycle.

Au cours de la phase de traitement allant du cycle 7 à la fin du traitement, les patients initialement inclus dans le groupe placebo et éligibles¹⁹ étaient randomisés une seconde fois selon un ratio 1 : 1 pour recevoir du fédératinib 400 ou 500 mg (crossover).

Pour les patients initialement randomisés dans les groupes fédératinib 400 mg et fédératinib 500 mg, le traitement était poursuivi.

Une réduction de dose pouvait être envisagée en cas de toxicité (réduction de 100 mg/j).

¹⁸ Etant donné que l'encéphalopathie de Wernicke était potentiellement associée à la carence en thiamine, tous les patients ont reçu une supplémentation en thiamine, y compris ceux ayant arrêté le traitement avant l'arrêt précoce de l'étude.

¹⁹ Les patients éligibles sont définis comme les patients satisfaisant les critères d'inclusion et de non-inclusion pré spécifiés au protocole, se trouvant dans l'une des deux situations suivantes :

- patients ayant terminé 6 cycles de traitement et disposant de résultats d'imagerie de fin de cycle 6,
- patients ayant une progression de la maladie avant la fin du cycle 6 de traitement. Une progression de la maladie était définie comme la présence de l'un des critères suivants : splénomégalie progressive (*i.e.* augmentation du volume de la rate $\geq 25\%$ par rapport à la randomisation) ; transformation leucémique, confirmée par un nombre de blastes médullaires $\geq 20\%$ ou la survenue d'un sarcome granulocyttaire ; et augmentation du taux de blastes périphériques $\geq 20\%$ persistant pendant ≥ 1 semaine.

Critère de jugement principal	<p>Taux de réponse splénique (RS_{35%}) mesuré par IRM/TDM, défini par comme le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 35 % du volume de la rate à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion (Population ITT)</p> <p>Une IRM/TDM de confirmation était requise 4 semaines plus tard. Les résultats d'imagerie étaient revus en aveugle par un comité indépendant.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution des symptômes, mesurée par le formulaire des symptômes de myélofibrose modifié (<i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form, MFSAF</i>)²⁰ : <ul style="list-style-type: none"> o Taux de réponse des symptômes à la fin du cycle 6, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % du score total des symptômes (STS_{50%})²¹ à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion ; o Variation du score total des symptômes à la fin du cycle 6, défini comme la valeur moyenne du score STS quotidien ; - Survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ; - Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation par l'investigateur d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; - Taux de réponse splénique 25 % (RS_{25%}), défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 25 % du volume de la rate à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion. Les résultats d'imagerie étaient revus en aveugle par un comité indépendant ; - Durée de la réponse splénique, définie comme le temps écoulé entre la date de la première réponse au traitement et la date de progression de la maladie ultérieure ou le décès du patient. <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie, mesurée par la variation du score EQ-5D entre l'inclusion dans l'étude et la fin du cycle 6 ou la fin de l'étude (Population ITT).
Taille de l'échantillon	<p><u>Taux de réponse splénique RS_{35%}</u> Afin de maintenir un α total de 5 % lors de l'analyse principale, un α de 2,5 % était alloué à la comparaison de chacun des groupes fédératinib et le groupe placebo.</p> <p>En supposant un taux de RS_{35%} de 30 % dans les groupes fédératinib 400 mg et fédératinib 500 mg, de 5 % dans le groupe placebo et un taux d'abandon de 15 % dans les trois groupes, l'inclusion de 225 patients (75 par groupe de traitement), permettait de mettre en évidence une différence entre les groupes avec une RS_{35%} de 26 % dans les groupes fédératinib 400 mg et 500 mg et de 4,3 % dans le groupe placebo, et une puissance de 90 % (α bilatéral de 0,025).</p> <p><u>Survie globale SG (critère secondaire non hiérarchisé)</u> En supposant une distribution exponentielle de la SG et une médiane de SG de 30 mois dans le groupe placebo, 84 décès dans le groupe placebo et 84 décès dans les groupes fédératinib (400 mg ou 500 mg) permettraient de détecter un hazard ratio (HR) de 0,5 avec une puissance de 80 %. L'analyse principale de la SG était prévue lorsqu'un total d'environ 126 décès était observé (un total de 84 décès par paire est requis entre le groupe placebo et fédératinib 400 mg ou 500 mg).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> Un test du χ^2 a été utilisé pour comparer le taux de RS_{35%} entre les groupes fédératinib et le groupe placebo, avec un α bilatéral de 0,025. Les patients suivants ont été considérés comme non-répondeurs : - Les patients sans IRM/TDM à la fin du cycle 6,</p>

²⁰ Le MFSAF modifié permet l'évaluation de 6 symptômes clés associés à la myélofibrose : les sueurs nocturnes, les démangeaisons (prurit), l'inconfort abdominal, la satiété post prandiale précoce, la douleur sous-costale gauche et la douleur osseuse ou musculaire.

²¹ Le score total des symptômes (STS) est calculé comme la somme des scores quotidiens des 6 éléments du MFSAF modifié

- Les patients sans confirmation de la RS_{35%} par IRM/TDM, 4 semaines après la fin du cycle 6,
- Les patients ayant une progression de la maladie avant la fin du cycle 6.

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées sur la RS_{35%}.

Analyse des critères de jugement secondaires

Aucun ajustement à la multiplicité des tests n'a été réalisé pour l'analyse des critères de jugement secondaires.

L'analyse de la SG et de la SSP n'a pas été réalisée en raison de la courte période de suivi, en raison de l'arrêt prématuré de l'étude.

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT (Intent-To-Treat).

Les analyses de tolérance ont été réalisées sur :

- l'ensemble des patients de la population ITT ayant reçu au moins une dose de traitement, même partielle (population de tolérance). Cette population a été utilisée pour l'analyse des données de tolérance avant le crossover,
- l'ensemble des patients initialement inclus dans le groupe placebo ayant été re-randomisée pour recevoir du fédératinib (population croisée). Cette population a été utilisée pour l'analyse des données de tolérance après le crossover.

Principaux amendements au protocole

- Amendement 1 du 26/07/2011, qui porte notamment sur une modification des critères de jugement secondaires pour inclure l'évolution du taux de réponse des symptômes, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ du score total des symptômes (STS_{50%}) à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion, et l'ajout d'une alerte concernant l'utilisation d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 2C19 avec le fédératinib ;
- Amendement 2 du 17/02/2012, incluant notamment une modification des critères d'inclusion et de non-inclusion concernant les tests de la fonction hépatique et l'ajout d'une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique ;
- Amendement 3 du 20/11/2012 : ajout du critère secondaire exploratoire concernant la qualité de vie (questionnaire EQ-5D)
- **Amendement 4 du 27/11/2013 : après la survenue de 7 événements potentiels d'encéphalopathies de Wernicke chez des patients traités par fédératinib, le sponsor a mis fin au programme de développement du fédératinib le 18 novembre 2013.** Tous les patients traités ont arrêté leur traitement, et tous les patients (y compris ceux ayant précédemment arrêté l'étude) ont eu la possibilité de recevoir un traitement par thiamine pendant 90 jours. Ces patients devaient être suivis pendant la durée du traitement par thiamine. Un comité de surveillance des données de tolérance devait examiner les données du programme de développement du fédératinib.

Résultats :

La posologie retenue par l'AMM est la posologie de 400 mg une fois par jour. Les résultats d'efficacité et de tolérance seront présentés chez les patients ayant reçu le fédératinib 400 mg ou le placebo et ne seront pas présentés chez les patients ayant reçu fédératinib 500 mg (hors AMM).

Effectifs

Au total, 289 patients ont été randomisés dans l'étude entre décembre 2011 et septembre 2012 (n = 96 dans le groupe fédératinib 400 mg, n = 97 dans le groupe fédératinib 500 mg et n = 96 dans le groupe placebo).

Parmi les 96 patients inclus dans le groupe placebo, 71 patients ont été re-randomisés (cross over) dans les groupes fédératinib 400 mg et 500 mg après les 6 premiers cycles de traitement (n = 35 dans le groupe fédératinib 400 mg, n = 36 dans le groupe fédératinib 500 mg).

Après l'arrêt de l'étude le 18 novembre 2013 (le recrutement était terminé), la majorité des patients avaient complété les 6 cycles de traitement (82,3 % dans le groupe fédératinib 400 mg et 64,2 % dans le groupe placebo) permettant l'analyse du critère principal telle que prévue au protocole. A

cette date, 77 patients étaient toujours traités par fédératinib 400 mg (26 patients re-randomisés et 51 patients du groupe fédératinib 400 mg).

Tous les patients ont définitivement arrêté le traitement et ont eu la possibilité de recevoir une supplémentation en thiamine pendant 90 jours.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus était de 65 ans (intervalle : 27 – 86). La majorité des patients inclus avait un bon état général ECOG 0 (35,6 %) ou 1 (54,7 %).

Près de deux patients sur trois avaient une myélofibrose primitive (63,3 %), environ un quart (26,3 %) avait une myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez et le reste des patients (10,4 %) avait une myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle.

Dans le groupe fédératinib 400 mg, le pourcentage de patients ayant un niveau de risque intermédiaire-2 de la myélofibrose était de 59,4 %, alors qu'il était de 47,9 % dans le groupe placebo. Le pourcentage des patients à risque élevé était de 40,6 % dans le groupe fédératinib 400 mg et de 52,1 % dans le groupe placebo (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude JAKARTA (population ITT)

	Fédératinib 400 mg (N=96)	Placebo (N=97)	Total (N=289)
Age			
Moyen (ET), années	62,9 (9,6)	64,9 (9,5)	64,2 (9,5)
Médian (min ; max), années	63,0 (39 ; 86)	66,0 (27 ; 85)	65,0 (27 ; 86)
≤ 65 ans, n (%)	61 (63,5)	44 (45,8)	154 (53,3)
> 65 ans, n (%)	35 (36,5)	52 (54,2)	135 (46,7)
> 75 ans, n (%)	10 (10,4)	6 (6,3)	26 (9,0)
Sexe, n (%)			
Hommes	54 (56,3)	55 (57,3)	170 (58,8)
Femmes	42 (43,8)	41 (42,7)	119 (41,2)
Type de myélofibrose, n (%)			
Primitive	62 (64,6)	58 (60,4)	183 (63,3)
Secondaire			
à une polyglobulie de Vaquez	24 (25,0)	27 (28,1)	76 (26,3)
à une thrombocytémie essentielle	10 (10,4)	11 (11,5)	30 (10,4)
Délai entre le diagnostic de myélofibrose et la randomisation, mois			
Moyen (ET)	68,5 (73,6)	54,2 (69,1)	53,8 (65,1)
Médian (min ; max)	43,0 (0,8 ; 310,6)	28,3 (0,2 ; 412,5)	27,8 (0,2 ; 412,5)
Niveau de risque de la myélofibrose, n (%)			
Intermédiaire-2	57 (59,4)	46 (47,9)	150 (51,9)
Elevé	39 (40,6)	50 (52,1)	139 (48,1)
Profil mutationnel JAK2, n (%)			
Sauvage	30 (31,3)	32 (33,3)	82 (28,4)
Mutant	62 (64,6)	59 (61,5)	193 (66,8)
Non rapporté	4 (4,2)	5 (5,2)	14 (4,8)
Grade de la fibrose, n (%)			
0	1 (1,0)	3 (3,1)	7 (2,4)
1	7 (7,3)	2 (2,1)	20 (6,9)
2	36 (37,5)	40 (41,7)	110 (38,1)
3	49 (51,0)	47 (49,0)	141 (48,8)
Non rapporté	3 (3,1)	4 (4,2)	11 (3,8)
Symptômes constitutionnels^a, n (%)			
Oui	73 (76,0)	70 (72,9)	213 (73,7)
Non	23 (24,0)	26 (27,1)	76 (26,3)

Score ECOG, n (%)			
0	41 (42,7)	31 (32,3)	103 (35,6)
1	47 (49,0)	56 (58,3)	158 (54,7)
2	8 (8,3)	8 (8,3)	27 (9,3)
Non rapporté	0	1 (1,0)	1 (0,3)
Taille de la rate			
Moyenne (ET), cm	16,1 (7,5)	16,4 (7,0)	15,6 (7,2)
Médiane (min ; max), cm	16,0 (5 ; 40)	17,0 (5 ; 40)	15,0 (4 ; 40)
> 10 cm, n (%)	68 (70,8)	71 (74,0)	204 (70,6)
Volume splénique, mL			
Moyen (ET)	2 754,7 (1 353,3)	2 927,7 (1 483,8)	2 734,9 (1 398,9)
Médian (Min ; Max)	2 652,0 (316 ; 6 430)	2 660,0 (662 ; 7 911)	2 568,0 (316 ; 8 244)
Traitement antérieur de la myélofibrose, n (%)			
Oui	77 (80,2)	63 (65,6)	212 (73,4)
Non	19 (19,8)	33 (34,4)	77 (26,6)
Nombre de lignes de traitement antérieur de la myélofibrose			
1	59 (77,6)	45 (71,4)	162 (77,1)
2	6 (7,9)	11 (17,5)	28 (13,3)
≥ 3	11 (14,5)	7 (11,1)	20 (9,5)
Classe thérapeutique			
Antinéoplasiques	70 (72,9)	56 (58,3)	186 (64,4)
Hydroxycarbamide	69 (71,9)	54 (56,3)	182 (63,0)
Autre	8 (8,3)	14 (14,6)	30 (10,4)
Immunomodulateurs	23 (24,0)	16 (16,7)	54 (18,7)
Interféron	12 (12,5)	8 (8,3)	29 (10,0)
Autres	11 (11,5)	10 (10,4)	28 (9,7)
Corticostéroïdes	6 (7,8)	9 (14,3)	22 (10,4)
Agents antiplaquettaires	8 (10,4)	5 (7,9)	19 (9,0)
Autres	4 (5,2)	3 (4,8)	12 (5,7)
Hormones	1 (1,3)	4 (6,3)	8 (3,8)
Agents hématopoïétiques	0	1 (1,6)	1 (0,5)

ET : écart type

^a Les symptômes constitutionnels ont été définis comme la présence de l'un ou plusieurs des critères suivants : perte de poids > 10 % dans l'année suivant l'inclusion, fièvre persistante > 1 mois et sueurs persistantes > 1 mois.

► Critère de jugement principal : taux de réponse splénique 35% (RS_{35%}) confirmé (Population ITT)

Le taux de réponse splénique, soit le pourcentage de patients ayant une réduction du volume de la rate d'au moins 35 % à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion et confirmé 4 semaines plus tard a été de 36,5 % (35/96 patients) dans le groupe fédératinib 400 mg versus 1,0 % (1/97 patient) dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 35,4 % en faveur du groupe fédératinib (p < 0,0001 ; IC_{97,5%} = [24,2 ; 46,7]).

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées sur la RS_{35%} (cf. annexe 1).

► Critères de jugement secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

Taux de réponse des symptômes (population ITT)

A la fin du 6^{ème} cycle de traitement, le pourcentage de patients ayant une réduction \geq 50 % du score total des symptômes (STS_{50%}) par rapport à l'inclusion a été de 39,6 % (n = 36/91) dans le groupe fédératinib 400 mg et de 8,2 % (n = 7/85) dans le groupe placebo, soit une différence de 31,3 %, IC_{95%} = [18,0 ; 44,6].

Taux de réponse splénique 25 % (RS_{25%}) à la fin du cycle 6, par rapport à l'inclusion (population ITT)

A la fin du 6^{ème} cycle de traitement, le pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 25\%$ du volume de la rate à la fin du cycle 6, par rapport à l'inclusion, et confirmée 4 semaines plus tard, a été de 49 % (n = 47) dans le groupe fédératinib 400 mg et de 2,1 % (n = 2) dans le groupe placebo, soit une différence de 46,9 %, IC_{97,5%} = [35,0 ; 58,8].

Survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) (population ITT)

Les analyses de la SG et de la SSP n'ont pas été effectuées à cause de l'arrêt prématuré de l'étude.

Durée de la réponse splénique

La durée médiane de la réponse splénique a été de 18,2 mois²² dans le groupe fédératinib 400 mg (n = 54). L'analyse de la durée de la réponse splénique n'a pas pu être réalisée dans le groupe placebo (n = 1).

7.1.2 Etude JAKARTA-2 chez les patients précédemment été traités par ruxolitinib

Référence	Etude JAKARTA-2 ^{23,24}
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01523171
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du fédératinib administré quotidiennement, en termes de réduction du volume splénique à la fin du 6 ^{ème} cycle de traitement chez des patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, à risque intermédiaire-1 (en présence de symptômes), intermédiaire-2 ou élevé, et ayant précédemment été traités par ruxolitinib.
Type de l'étude	Étude de phase II, multicentrique, mono-bras, réalisée en ouvert.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : avril 2012 – aout 2013 Arrêt prématuré de l'étude : 18 novembre 2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale (faisant suite à l'arrêt prématuré de l'étude) : 7 mai 2014 Etude conduite dans 40 centres et 10 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 12 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés de 18 ans ou plus, - myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, selon les critères de 2008 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'IWG-MRT (<i>International Working group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>), - myélofibrose de risque intermédiaire-1 (symptomatique), intermédiaire-2 ou élevé, selon le système de score pronostique DIPSS (<i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>), - patients ayant précédemment reçu un traitement par ruxolitinib pour la myélofibrose, pendant au moins 14 jours et ayant arrêté le traitement au moins 14 jours avant l'instauration du traitement par fédératinib. Une exposition < 14 jours était autorisée pour les patients ayant arrêté le ruxolitinib pour des raisons de tolérance ou d'allergie, - splénomégalie palpable avec un débord costal d'au moins 5 cm
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - ECOG > 2, - bilan biologique réalisé dans les 14 jours précédant l'initiation des traitements à l'étude avec les résultats suivants : <ul style="list-style-type: none"> o numération absolue des neutrophiles (NAN) < 1,0 x 10⁹/L,

²² estimée avec la méthode de Kaplan-Meier

²³ Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al. Janus kinase-2 inhibitor fédératinib 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.

²⁴ Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al. Fédératinib 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.

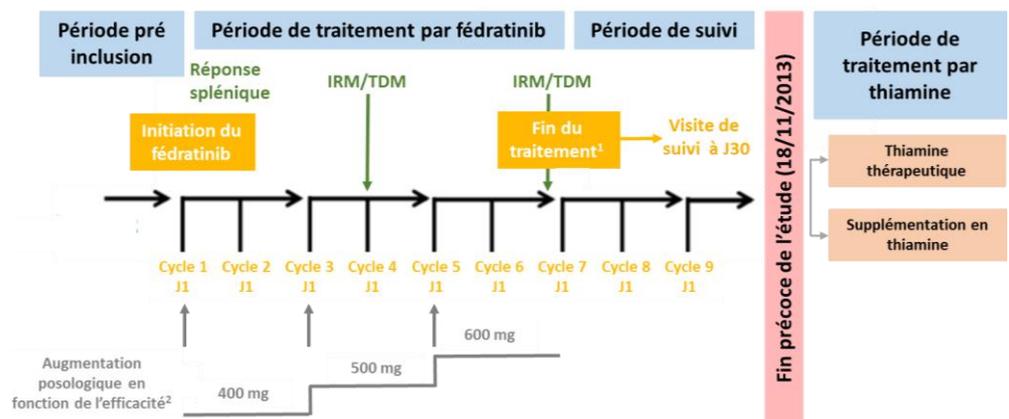
- Numération plaquettaire < 50 x 10⁹/L,
- Créatinine sérique > 1,5 x limite supérieure de la normale (LSN),
- Amylase et lipase sériques > 1,5 x LSN,
- antécédents de maladie hépatique chronique (maladie hépatique alcoolique chronique, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive, hémochromatose et stéatohépatite non alcoolique),
- espérance de vie < 6 mois,
- antécédents de tumeurs malignes, à l'exception des cancers basocellulaires ou épidermoïdes de la peau traités, des cancers du col de l'utérus *in situ* et des cancers pour lesquels le patient était en rémission depuis au moins 5 ans,
- antécédent de splénectomie,
- antécédents de traitement par chimiothérapie, immunomodulateur (thalidomide, interféron-alpha), anagrélide, immunosuppresseur, corticostéroïdes (prednisone ou équivalent) > 10 mg/jour, facteur de croissance (érythropoïétine) ou hormones (androgènes, danazol) dans les 14 jours précédents l'instauration du fédératinib, darbépoétine dans les 28 jours précédents l'instauration du fédératinib. Le traitement par l'hydroxyurée était possible jusqu'à un jour avant le début du traitement par fédératinib,
- patients ayant un allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) > 450 ms à l'inclusion ou recevant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc.

L'étude comprenait 3 périodes :

- une période de pré-inclusion pouvant durer de 1 à 28 jours ;
- une période de traitement par fédératinib, au cours de laquelle les patients ont été traités par fédératinib 400 mg/jour, pendant des cycles de 28 jours. Le traitement était poursuivi jusqu'à une progression de la maladie ou une toxicité nécessitant l'arrêt du traitement.
- une période de traitement par thiamine : après l'arrêt précoce de l'étude le 18 novembre 2013²⁵ et conformément à un amendement du protocole, tous les patients ont arrêté définitivement le traitement par le fédératinib. Tous les patients, y compris ceux ayant arrêté le traitement avant l'arrêt précoce de l'étude, pouvaient recevoir de la thiamine²⁶ pendant au moins 90 jours.

Ces patients ont été suivis jusqu'à 90 + 3 jours après le début de la supplémentation en thiamine.

Schéma de l'étude



¹ Les patients ayant terminé 6 cycles de traitement et n'ayant pas poursuivi leur traitement ou ayant interrompu le traitement prématurément quelle qu'en soit la raison, devaient être évalués dans la semaine suivant la dernière dose du médicament à l'étude.

² Au cours des 6 premiers cycles de traitement, si la taille de la rate, mesurée à la palpation n'était pas réduite de $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion et qu'il n'y avait pas de toxicité médicamenteuse inacceptable (i.e. thrombopénie et/ou anémie de grade 4, toxicité non-hématologique de grade ≥ 3 ou neuropathie

²⁵ après la survenue de 7 événements potentiels d'encéphalopathies de Wernicke chez des patients traités par fédératinib parmi plus de 600 patients inclus dans 8 études cliniques, le sponsor a arrêté son développement. Tous les patients ont arrêté définitivement le traitement par fédératinib.

²⁶ Etant donné que l'encéphalopathie de Wernicke était potentiellement associée à la carence en thiamine, tous les patients ont reçu une supplémentation en thiamine, y compris ceux ayant arrêté le traitement avant l'arrêt précoce de l'étude.

	<p>périphérique de grade ≥ 2), une augmentation posologique du traitement était fortement recommandée, à moins qu'un problème de tolérance significatif, inattendu et/ou non spécifié ne se produise à ce moment et empêche les investigateurs d'augmenter la dose.</p> <p style="text-align: center;">Figure 2 : Schéma de l'étude JAKARTA-2</p>
Traitements étudiés	<p>Au cours de la phase de traitement, tous les patients ont reçu du fédratinib 400 mg auto-administré par voie orale une fois par jour, pendant des cycles de 28 jours.</p> <p>Une augmentation de la dose était possible par pallier de 100 mg jusqu'à un maximum de 600 mg par jour si une réduction de moins de 50 % du volume splénique était observée à la fin du cycle 2 et 4 (absence de réponse splénique), en l'absence de toxicité.</p> <p>La dose de fédratinib pourrait être réduite par pallier de 100 mg jusqu'à un minimum de 200 mg par jour, en cas de toxicité.</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à une progression de la maladie ou une toxicité nécessitant l'arrêt du traitement.</p>
Critère de jugement principal	<p>Taux de réponse splénique 35 % (RS_{35%}), mesurée par IRM/TDM, défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 35 % du volume splénique, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion. Les résultats des IRM/TDM étaient revus en aveugle par un laboratoire central d'imagerie (Population PP).</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse splénique 35 % (RS_{35%}), mesurée par IRM/TDM, à la fin du cycle 3 par rapport à l'inclusion²⁷ (Population PP) ; - durée de la réponse splénique, définie comme le temps écoulé entre la date de la première réponse au traitement et la date de progression de la maladie ultérieure ou le décès du patient (Population ITT) ; - pourcentage de variation du volume splénique à la fin du cycle 3 et à la fin du cycle 6, par rapport à l'inclusion, mesuré par IRM/TDM²⁸ (Population PP) ; - pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % de la taille de la rate, mesurée à la palpation, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion (Population ITT)²⁹; - taux de réponse des symptômes, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % du score total des symptômes³⁰ (STS_{50%}) à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion (mesuré par le formulaire MFSAF modifié³¹, <i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>) (Population MFSAF);
Taille de l'échantillon	<p>En supposant un taux de RS_{35%} de 25 % à la fin du cycle 6, l'inclusion de 70 patients était nécessaire pour tester l'hypothèse nulle (d'au moins 10 % des patients ayant une réduction ≥ 35 % du volume splénique), avec une puissance de 90 % et un α unilatéral de 0,025, et ainsi de démontrer un effet bénéfique du fédratinib sur le critère de jugement principal.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement d'efficacité</p> <p>En raison de l'arrêt précoce de l'étude, certains critères secondaires (survie globale, survie sans progression, pourcentage de variation du volume splénique à la fin du cycle 3) n'ont pas pu être analysés.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal (population PP)</u></p> <p>Le taux de RS_{35%} à la fin du cycle 6 et son intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) ont été estimés par une analyse avec imputation des données manquantes, utilisant la méthode « <i>Last Observed Carried Forward</i> » (LOCF). Cette analyse permettrait, si pertinent, l'imputation de la mesure manquante du volume splénique à la fin du cycle</p>

²⁷ Conformément à l'amendement n°3 au protocole, ce critère de jugement a remplacé le critère du taux de réponse splénique (RS_{35%}), mesurée par IRM/TDM, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion

²⁸ Ce critère de jugement a été ajouté conformément au 3^{ème} amendement au protocole.

²⁹ Pour ce critère, le sponsor a réalisé des analyses à la fin du cycle 3 ainsi qu'à la fin du cycle 6.

³⁰ Le score total des symptômes (STS) est calculé comme la somme des scores quotidiens des 6 éléments du MFSAF modifié

³¹ Le MFSAF modifié permet l'évaluation de 6 symptômes clés associés à la myélofibrose : les sueurs nocturnes, les démangeaisons (prurit), l'inconfort abdominal, la satiété post prandiale précoce, la douleur sous-costale gauche et la douleur osseuse ou musculaire.

6 par la mesure réalisée à la fin du cycle 3, sauf pour les patients ayant arrêté le traitement avant la fin du cycle 6 à cause d'une progression de la maladie.

A noter que le test du χ^2 , initialement prévu au protocole pour comparer le taux de RS_{35%} au seuil de 10% fixé dans les hypothèses de l'étude n'a pas pu être réalisé en raison de l'arrêt prématuré de l'étude.

Des analyses en sous-groupe ont été effectuées en post-hoc sur le critère de jugement principal d'efficacité chez les patients résistants ou intolérants au ruxolitinib (selon l'évaluation de l'investigateur). Les patients résistants au traitement par ruxolitinib sont les patients non répondeurs au traitement (absence de réponse ou maladie stable), où chez lesquels une progression de la maladie a été observée ou chez les patients avec une perte de réponse. Les patients intolérants sont les patients ayant arrêté le traitement par ruxolitinib après la survenue d'une toxicité inacceptable. Etant donné que ces analyses en sous-groupe en post-hoc sont exploratoires, les résultats seront présentés à titre descriptif.

Une autre analyse complémentaire en post-hoc a été réalisée à partir des patients inclus dans l'étude et jugés comme étant en rechute/réfractaire (R/R) ou intolérant au ruxolitinib sur la base des critères recommandés par des experts de la myélofibrose européens et américains (critères d'analyse post-hoc ; cf. annexe 2).

Analyse des critères de jugement secondaires

Aucune gestion de la multiplicité des analyses n'a été prévue dans le protocole. Les résultats des analyses sur les critères de jugement secondaires seront présentés à visée descriptive.

Population d'analyse

- La population *Per Protocol* (**Population PP**), composée des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, disposant d'au moins une évaluation du volume splénique par IRM/TDM après l'inclusion et n'ayant pas de déviation au protocole susceptible d'impacter le critère de jugement d'efficacité. Elle a été utilisée pour l'analyse principale du critère de jugement principal (taux de RS_{35%} à la fin du cycle 6) et des critères secondaires (taux de RS_{35%} à la fin du cycle 3 et pourcentage de variation du volume splénique à la fin du cycle 6). Les déviations majeures du protocole comportent les importants critères d'inclusion/ non-inclusion pouvant potentiellement affecter l'efficacité.
- La population en intention de traiter (**Population ITT**), composée de l'ensemble des patients inclus dans l'étude, a été utilisée pour l'analyse principale des critères secondaires : durée de la réponse splénique, pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % de la taille de la rate.
- La population *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (**Population MFSAF**), composée des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, disposant d'une évaluation du STS MFSAF modifié valide à l'inclusion et d'au moins une évaluation ultérieure. Elle a été utilisée pour l'analyse du critère de jugement secondaire de taux de réponse des symptômes.

Principaux amendements au protocole

- Amendement 1 (23/02/2012), qui porte notamment sur une modification des critères de non-inclusion pour exclure les patients susceptibles d'avoir des anomalies aux tests de la fonction hépatique et l'ajout d'instructions concernant les modifications de dose en cas d'anomalies aux tests de la fonction hépatique ;
- Amendement 2 (29/02/2012), qui porte notamment sur une modification des critères de non-inclusion pour exclure les patients ayant un allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) > 450 ms à l'inclusion ou recevant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc ;
- Amendement 3 (28/11/2012), qui porte notamment sur une augmentation de la taille de l'échantillon à 70 patients (le premier calcul, qui utilisait une puissance de 80%, avait requis 41 sujets), l'ajout d'une analyse intermédiaire

lorsqu'environ un tiers des patients recrutés avaient terminé 3 cycles de traitement, un élargissement du cadre de l'étude pour inclure les patients intolérants ou allergiques au ruxolitinib ayant reçu moins de 14 jours de traitement et les patients atteints de myélofibrose à risque intermédiaire-1 symptomatiques, modification de la classification des myélofibrose à risque élevé (utilisation du score DIPSS remplaçant l'IPSS) et une modification des critères d'évaluation secondaires:

- le taux de patients atteignant une RS_{35%} au cours des 6 premiers cycle de traitement, a été remplacé par le taux de RS_{35%} à la fin du cycle 3.
- le pourcentage de variation du volume splénique à la fin des cycles 3 et 6 par rapport à l'inclusion, mesuré par IRM/TDM a été ajouté.
- Amendement 4 (27/11/2013) : après la survenue de 7 événements potentiels d'encéphalopathies de Wernicke chez des patients traités par fédératinib, le sponsor a mis fin au programme de développement du fédératinib le 18 novembre 2013. Tous les patients traités ont arrêté leur traitement, et tous les patients (y compris ceux ayant précédemment arrêté l'étude) ont eu la possibilité de recevoir un traitement par thiamine pendant 90 jours. Ces patients devaient être suivis pendant la durée du traitement par thiamine. Un comité de surveillance des données de tolérance devait examiner les données du programme de développement du fédératinib.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 97 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 83 patients³² ont été inclus dans la population PP. L'analyse principale pour les critères d'efficacité était prévue sur la population PP³³. A la demande de la FDA, une analyse complémentaire a été effectuée sur la population ITT. Au cours de l'étude, 4 patients ont eu des déviations majeures au protocole (4,1%). Toutes concernaient des patients ayant un ou plusieurs critères de non-inclusion. La déviation sur le critère de non-inclusion concernant les tests biologiques (neutrophiles < 1,0 x 10⁹/L, numération plaquettaire < 50 x 10⁹/L, créatinine sérique > 1,5 x LSN et amylases et lipases sériques > 1,5 x LSN) a été rapportée chez 3 patients. Ces déviations du protocole n'ont pas conduit à l'exclusion des patients et n'ont pas affecté l'interprétation de ses résultats.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus était de 67 ans (intervalle : 38 – 83). La majorité des patients inclus avait un bon état général ECOG 0 (26,8 %) ou 1 (46,4 %).

Environ la moitié des patients avait une myélofibrose primitive (54,6 %), un quart (25,8 %) avait une myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez et environ un patient sur 5 (19,6 %) avait une myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle.

Environ un patient sur 6 avait un risque intermédiaire-1 symptomatique de la myélofibrose (16,5 %), la moitié des patients (48,5 %) avait un niveau de risque intermédiaire-2, et environ un patient sur trois avait un risque élevé (35,1 %).

Parmi les 97 patients inclus dans la population ITT, 64 (66 %) patients étaient résistants au traitement par ruxolitinib selon l'investigateur, 32 (33 %) patients étaient intolérants au ruxolitinib et un manque d'efficacité a été rapporté chez un patient (cf. Tableau 3).

³² 14 patients ont été exclus de la population PP [évaluation par IRM/TDM manquante à l'inclusion (n = 3), évaluation manquante à la fin du cycle 3 avant l'arrêt de l'étude (n = 4), retrait du consentement avant la fin du cycle 3 (n = 2), survenue d'EI (n = 4), progression de la maladie durant les 6 premiers jours de traitement (n = 1)].

³³ Les patients de la population PP devaient disposer d'au moins une évaluation avant et une évaluation après inclusion, par scanner ou IRM du volume de la rate et ne présenter aucune déviation au protocole susceptible d'avoir un impact sur l'évaluation des critères d'efficacité.

Tableau 3 : caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Fédératinib 400 mg (N=97)
Age	
Moyen (ET), années	66,5 (8,1)
Médian (min ; max), années	67,0 (38 ; 83)
≤ 65 ans, n (%)	41 (42,3)
> 65 ans, n (%)	56 (57,7)
> 75 ans, n (%)	13 (13,4)
Sexe, n (%)	
Hommes	53 (54,6)
Femmes	44 (45,4)
Type de la myélofibrose, n (%)	
Primitive	53 (54,6)
Secondaire	
à une polyglobulie de Vaquez	25 (25,8)
à une thrombocytémie essentielle	19 (19,6)
Délai entre le diagnostic de myélofibrose et l'inclusion, années	
Moyen (ET)	6,2 (5,6)
Médian	4,1
(min ; max)	(0,3 ; 24,5)
Niveau de risque de la myélofibrose^a, n (%)	
Intermédiaire-1 symptomatique	16 (16,5)
Intermédiaire-2	47 (48,5)
Elevé	34 (35,1)
Profil mutationnel JAK2, n (%)	
Sauvage	29 (29,9)
Mutant	61 (62,9)
Non rapporté	7 (7,2)
Symptômes constitutionnels^b, n (%)	
Oui	93 (95,9)
Non	4 (4,1)
Score ECOG, n (%)	
0	26 (26,8)
1	55 (46,4)
2	23 (23,7)
Non rapporté	3 (3,1)
Taille de la rate, cm	
Moyenne (ET)	18,1 (7,4)
Médiane (min ; max)	18,0 (5,0 ; 36,0)
Volume splénique, mL	
Moyen (ET)	3 094,8 (1 458,7)
Médian	2 893,5
(min ; max)	(737,0 ; 7 815,0)

Résistance et/ou intolérance au ruxolitinib selon l'investigateur, n (%)	
Résistance	64 (66,0)
Absence de réponse	24 (24,7)
Progression de la maladie	15 (15,5)
Perte de la réponse	25 (25,8)
Intolérance	32 (33,0)
Toxicité hématologique	25 (25,8)
Thrombopénie	13 (13,4)
Anémie	9 (9,3)
Autre	3 (3,1)
Toxicité non-hématologique	7 (7,2)
Autre : manque d'efficacité	1 (1,0)

^a La classification du risque a été réalisée selon l'PSS (International Prognostic Scoring System) puis selon le DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) pour les patients inclus après l'amendement n°3 au protocole.

^b Les symptômes constitutionnels ont été définis comme la présence de l'un ou plusieurs des critères du MPN-SAF à l'inclusion > 0 (sueurs nocturnes, démangeaisons, gêne abdominale, douleur abdominale, satiété précoce, douleur osseuse).

► Critère de jugement principal : taux de réponse splénique 35 % (RS_{35%}) à la fin du cycle 6 (population PP)

Selon l'analyse principale menée en population PP avec imputation des données manquantes (LOCF), le pourcentage de patients traités par fédératinib 400 mg, atteignant une RS_{35%} à la fin du cycle 6 était de 48,2 % (n = 40/83 patients) (IC_{95%} = [37,1 ; 59,4]).

A la demande de la FDA, une analyse complémentaire a été effectuée sur la population ITT. Le pourcentage de patients traités par fédératinib 400 mg ayant atteint une RS_{35%} à la fin du cycle 6 était de 41,2 % (n = 40/97) avec imputation des données manquantes (LOCF) et de 30,9 % (n = 30/97) sans imputation des données manquantes (LOCF)³⁴.

Analyse en sous-groupe (exploratoire, population PP)

Au total, 45,5 % des patients résistants au ruxolitinib (n = 25/55) et 55,6 % des patients intolérants au ruxolitinib (n = 15/27) ont atteint une RS_{35%} à la fin du cycle 6.

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

- Taux de réponse splénique (RS_{35%}) à la fin du cycle 3 (Population PP)

Le pourcentage de patients traités par fédératinib 400 mg ayant atteint une RS_{35%} à la fin du cycle 3 a été de 47 % (n = 39/83).

- Durée de la réponse splénique³⁵ (Population ITT)

Au cours de l'étude, 47 patients ont obtenu une RS_{35%}. La durée de suivi était comprise entre 0 et 13,4 mois. La durée médiane de la réponse splénique n'a pas pu être estimée.

- Pourcentage de variation du volume splénique à la fin du cycle 6, par rapport à l'inclusion, mesuré par IRM/TDM (Population PP)

Le taux de variation médian du volume splénique à la fin du cycle 6 a été de -34 % (n = 82, IC_{95%} = [-36,0 ; -24,8], population PP avec LOCF).

- Pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % de la taille de la rate, mesurée à la palpation, à la fin du cycle 3 et du cycle 6 par rapport à l'inclusion (Population ITT)³⁶

³⁴ Dans ce cas, pour l'analyse du taux de RS_{35%}, les patients sans évaluation au cycle 6 étaient considérés comme non-répondeurs.

³⁵ définie comme le temps écoulé entre la date de la première réponse au traitement et la date de progression de la maladie ultérieure ou le décès du patient

³⁶ Pour ce critère, le sponsor a réalisé des analyses à la fin du cycle 3 ainsi qu'à la fin du cycle 6.

Les pourcentages de patients ayant une réduction ≥ 50 % de la taille de la rate, mesurée à la palpation, à la fin du cycle 3 et à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion ont été respectivement de 34 % (IC_{95%} = [24,7 ; 44,3]) et de 30,9 % (IC_{95%} = [21,9 ; 41,1]).

- **Taux de réponse des symptômes³⁷ (Population MFSAF)**

Le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % du score total des symptômes (STS_{50%}) par rapport à l'inclusion a été de 31,1 % à la fin du cycle 3 (IC_{95%} = [21,8 ; 41,7]) et de 26,7 % à la fin du cycle 6 (IC_{95%} = [17,9 ; 37]).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à l'aide du questionnaire générique EQ-5D-3L³⁸ (critère exploratoire) dans l'étude réalisée en double-aveugle JAKARTA et à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30³⁹ (critère exploratoire) dans l'étude mono-bras, réalisée en ouvert JAKARTA-2.

Compte-tenu des limites méthodologiques identifiées, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de ces études.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Après la survenue de 7 événements potentiels d'encéphalopathies de Wernicke chez des patients traités par fédératinib⁴⁰, le sponsor a mis fin au programme de développement du fédératinib le 18 novembre 2013. Tous les patients traités ont arrêté leur traitement, et tous les patients (y compris ceux ayant précédemment arrêté l'étude) ont eu la possibilité de recevoir un traitement par thiamine pendant 90 jours.

7.3.1.1 Etude JAKARTA

La posologie retenue par l'AMM est la posologie de 400 mg une fois par jour. Les résultats de tolérance seront présentés chez les patients ayant reçu le fédératinib 400 mg ou le placebo.

La tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 288 patients dont 96 patients dans le groupe fédératinib 400 mg et 95 patients dans le groupe placebo. La tolérance a également été évaluée sur la population de patients initialement incluse dans le groupe placebo, ayant été re-randomisés (*crossover*) et ayant reçu au moins une dose du fédératinib, soit 35 patients re-randomisés dans le groupe fédératinib 400 mg.

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours des 6 premiers cycles de traitement dans le groupe placebo et le groupe traité par fédératinib 400 mg ont été des EI gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements) chez respectivement 49,5 % et 90,7 % et des EI hématologiques (anémie, thrombopénies) chez respectivement 24,2 % et 45,8 %.

Le pourcentage des patients ayant eu des EI de grade 3 ou 4 a été plus élevé dans le groupe fédératinib 400 mg que dans le groupe placebo au cours des 6 premiers cycles de traitement (52,1

³⁷ défini par le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % du score total des symptômes (STS_{50%}) à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion (mesuré par le formulaire MFSAF modifié, *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) (Population MFSAF)

³⁸ Le questionnaire validé EQ-5D-3L, intégrant l'échelle visuelle analogique (EQ-5D-VAS, Visual Analogue Scale) permet l'auto-évaluation par le patient de son état de santé général. Il intègre 5 dimensions, comprenant mobilité, soins personnels, activités quotidiennes, douleur/gêne et angoisse/dépression.

³⁹ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer.

⁴⁰ survenue de 7 événements potentiels d'encéphalopathies de Wernicke chez des patients traités par fédératinib parmi plus de 600 inclus dans 8 études cliniques

% versus 30,5 %). Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des EI hématologiques (anémie, thrombopénies) rapportés chez 34,4 % versus 14,7 % et des EI cardiaques (insuffisance cardiaque, ischémie) rapportés chez 8,3 % et 5,3 %.

A noter que 4 cas d'encéphalopathie de Wernicke ont été rapportés dans cette étude chez les patients traités par fédératinib 500 mg (n = 133, posologie non retenue par l'AMM).

Au cours des 6 premiers cycles de traitement, le nombre de décès rapportés a été de 12/95 patients (12,6 %) dans le groupe placebo et de 7/96 patients (7,3 %) dans le groupe fédératinib 400 mg. Durant toute la durée de l'étude, 15 décès/96 patients ont été rapportés dans le groupe fédératinib 400 mg (15,6 %). Deux décès ont été considérés liés au traitement dans le groupe fédératinib 400 mg (choc cardiogénique et leucémie aiguë).

Au cours des 6 premiers cycles de traitement, le traitement a été arrêté chez 13/96 patients du groupe fédératinib 400 mg après la survenue d'événements indésirables (insuffisance cardiaque, ischémie cardiaque, thrombopénies).

A la date de l'arrêt de l'étude, 77 patients étaient toujours traités par fédératinib 400 mg (26/35 patients re-randomisés et 51/96 patients du groupe fédératinib 400 mg).

7.3.1.2 Etude JAKARTA-2

Parmi les 97 patients analysés dans cette étude, un EI de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 61 patients (62,9 %). Les plus fréquemment rapportés sont : anémie (38,1 %), thrombopénies (21,6 %), augmentation des lipases (6,2 %) et diarrhées (4,1 %).

Aucun cas d'encéphalopathie de Wernick n'a été confirmé dans cette étude. Une encéphalopathie hépatique de grade 3 a été rapportée chez un patient dans cette étude et a été considérée liée au traitement. Le traitement a été arrêté chez ce patient.

Des EIG ont été rapportés chez 33/97 patients (34 %). Les plus fréquents sont : pneumonies (4,1 %) et épanchement pleural (3,1 %). Deux cas de pneumonies sur les 4 rapportés ont été jugés liés au traitement.

Un total de 7 décès dus à la survenue d'EI a été rapporté (4 décès suite à une progression de la maladie, 3 décès suite à une pneumonie, choc et arrêt cardiaque). Aucun décès n'a été jugé lié au traitement.

Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 19/97 patients (19,6 %) dont 11 patients ont eu un EI de grade 3 ou 4.

A la date d'arrêt de l'étude (18 novembre 2013), 63/97 patients ont été toujours traités par fédératinib. Au total, 83,5 % des patients (n = 81/ 97) ont reçu une supplémentation par thiamine (5/97 patients ont refusé la supplémentation et 11/97 patients sont décédés avant la période de supplémentation en thiamine).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'INREBIC (fédératinib) (version 1.0 du 19/01/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Anémie- Thrombopénie/saignement- Encéphalopathie, incluant les encéphalopathies de Wernicke- Toxicités gastro-intestinales (diarrhée, nausée et vomissement)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Pancréatite- Hépatotoxicité sévère- Infections sévères, y compris la réactivation virale

Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère - Tolérance long terme, y compris les tumeurs secondaires
--------------------------------	--

Concernant l'encéphalopathie de Wernicke (EW), compte-tenu de la compréhension difficile du lien de cause à effet entre le fédératinib et cet EI et de la potentielle gravité de l'EW qui peut être fatale si elle n'est pas identifiée et correctement prise en charge, le risque d'EW a été considéré comme un risque important identifié dans le PGR en vigueur (version 1.0 du 19/01/2021).

Dans les études cliniques, 8 patients sur 608 patients traités ont eu des signes neurologiques et des symptômes suggérant des cas potentiels d'encéphalopathie. Un seul cas a été confirmé comme étant une EW par 5 experts indépendants et un cas a été considéré comme une encéphalopathie hépatique. Aucun consensus n'a été établi pour les 6 autres cas potentiels d'encéphalopathie. Les causes potentielles de ces cas sont multifactorielles, incluant notamment la malnutrition, les nausées, les vomissements et les diarrhées qui peuvent conduire à un défaut en thiamine.

7.3.3 Données issues des PSUR

A ce jour, aucun PSUR n'a été soumis aux Autorités Européennes.

Depuis la commercialisation d'INREBIC (fédératinib) aux Etats-Unis le 16 août 2019, des rapports de tolérance post-marketing (Periodic Safety Report, PSR) sont publiés trimestriellement. Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSR (*Periodic Safety Report*) couvrant la période du 16/08/2020 au 15/11/2020. Aucun nouveau signal n'a été détecté pendant cette période.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les informations sur le profil global de sécurité d'INREBIC ont été évaluées sur 608 patients ayant reçu des doses continues d'INREBIC dans des études cliniques de phase I, II et III.

Myélofibrose primitive ou secondaire (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Dans les études cliniques portant sur des patients atteints de myélofibrose (MF) primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez (MF post-PV) ou de myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle (MF post-TE), traités par INREBIC 400 mg (N = 203), comprenant des patients ayant déjà été exposés au ruxolitinib (N = 97 ; JAKARTA2), la médiane de l'exposition était de 35,6 semaines (plage de 0,7 à 114,6 semaines) et le nombre médian de cycles (1 cycle = 28 jours) instauré était de 9 cycles. Soixante-trois pour cent des 203 patients ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 38 % ont été exposés pendant 12 mois ou plus.

Parmi les 203 patients atteints de MF traités avec une dose de 400 mg d'INREBIC dans les études cliniques, les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient : diarrhée (67,5 %), nausées (61,6 %) et vomissements (44,8 %). Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents étaient l'anémie (99,0 %) et la thrombopénie (68,5 %), d'après les valeurs biologiques.

Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients atteints de MF traités par une dose de 400 mg étaient l'anémie (2,5 % basé sur les événements indésirables rapportés et non sur les valeurs biologiques) et la diarrhée (1,5 %). L'arrêt définitif dû à un événement indésirable, toutes causes confondues, est survenu chez 24 % des patients recevant 400 mg d'INREBIC.

[...]

Description de certains effets indésirables

Encéphalopathie, notamment l'encéphalopathie de Wernicke

Des cas graves d'encéphalopathie, notamment 1 cas confirmé d'encéphalopathie de Wernicke, ont été rapportés chez 1,3 % (8/608) des patients traités par INREBIC dans les études cliniques ; 7 patients prenaient INREBIC à une dose de 500 mg par jour avant le déclenchement d'effets neurologiques et présentaient des facteurs de prédisposition tels que malnutrition, événements indésirables gastro-intestinaux et d'autres facteurs de risque susceptibles de conduire à une carence

en thiamine. Un patient traité par INREBIC 400 mg avait une encéphalopathie hépatique. La plupart des événements se sont résolus, avec quelques symptômes neurologiques résiduels, comprenant la perte de mémoire, des troubles cognitifs et des vertiges, sauf pour un cas mortel (1/608 ; 0,16 %). Il s'agissait d'un patient atteint d'un cancer de la tête et du cou, avec des métastases cérébrales, éprouvant des difficultés à manger, ayant subi une perte de poids qui avait reçu fédratinib 500 mg dans le cadre d'une étude pour une autre indication (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge et rubrique 4.9).

Toxicité gastro-intestinale

Nausées, vomissements et diarrhée sont parmi les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par INREBIC. Chez les patients atteints de MF traités par INREBIC 400 mg, la diarrhée est survenue chez 68 % des patients, des nausées chez 62 % des patients, et des vomissements chez 45 % des patients. Des diarrhées, nausées et vomissements de grade 3 sont survenus respectivement chez 5 %, 0,5 % et 2 % des patients. Le délai médian d'apparition des nausées, des vomissements et de la diarrhée de tout grade était de 2 jours ; 75 % des cas survenant dans les 3 premières semaines du traitement. Des interruptions et réductions de doses en raison de la toxicité gastro-intestinale ont été rapportées respectivement chez 11 % et 9 % des patients. L'arrêt définitif d'INREBIC 400 mg est survenu en raison de la toxicité gastro-intestinale chez 4 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Anémie

Chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire traités par INREBIC 400 mg, 52 % des patients ont développé une anémie de grade 3. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'un événement d'anémie de grade 3 était d'environ 60 jours avec 75 % des cas survenant dans les 4 mois suivant le début du traitement. Des transfusions de globules rouges ont été reçues par 58 % des patients traités par INREBIC 400 mg et l'arrêt définitif d'INREBIC 400 mg en raison de l'anémie a eu lieu chez 1,5 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Thrombopénie

Chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire traités par 400 mg d'INREBIC, 14 % et 9 % des patients ont respectivement développé une thrombopénie de grade 3 et de grade 4. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'un événement de thrombopénie de grade 3 ou de grade 4 était d'environ 70 jours avec 75 % des cas survenant dans les 7 mois suivant le début du traitement. Des transfusions de plaquettes ont été reçues par 9 % des patients traités par INREBIC 400 mg. Un saignement (associé à une thrombopénie) nécessitant une intervention clinique est survenu chez 11 % des patients. L'arrêt définitif du traitement en raison d'une thrombopénie est survenu chez 3 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Neutropénie

Une neutropénie de grade 4 est survenue chez 3,5 % des patients et une interruption de dose due à une neutropénie a été rapportée chez 0,5 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Toxicité hépatique

Des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT (tous grades) sont survenues chez 52 % et 59 % des patients traités par INREBIC 400 mg, ces élévations atteignaient le grade 3 ou 4 chez respectivement 3 % et 2 % des patients. Le délai médian d'apparition d'une élévation des transaminases, tous grades confondus, était d'environ 1 mois ; 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Élévation des taux d'amylase/de lipase

Des élévations des taux d'amylase et/ou de lipase (tous grades) sont survenues chez respectivement 24 % et 40 % des patients atteints de MF traités par INREBIC. La plupart de ces événements étaient de grade 1 ou 2, avec des grades 3/4 chez respectivement 2,5 % et 12 % des

patients (voir rubrique 4.2). Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une élévation des taux d'amylase ou de lipase tous grades confondus, était d'environ 16 jours ; 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement. L'arrêt définitif du traitement en raison d'un taux d'amylase et/ou de lipase élevé est survenu chez 1 % des patients recevant 400 mg d'INREBIC (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Élévation de la créatinine

Des élévations de la créatinine (tous grades) sont survenues chez 74 % des patients atteints de MF prenant 400 mg d'INREBIC. Ces élévations étaient généralement des événements asymptomatiques de grade 1 ou 2, des élévations de grade 3 étant observées chez 3 % des patients. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une élévation du taux de créatinine tous grades confondus était d'environ 27 jours, 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement. Des interruptions et réductions de doses en raison d'une élévation de la créatinine ont été rapportées respectivement chez 1 % et 0,5 % des patients. Un arrêt définitif du traitement en raison d'une élévation de la créatinine est survenu chez 1,5 % des patients traités par INREBIC 400 mg (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalopathie, notamment l'encéphalopathie de Wernicke

Des cas graves et mortels d'encéphalopathie, notamment d'encéphalopathie de Wernicke, ont été rapportés chez des patients prenant Inrebic. L'encéphalopathie de Wernicke est une urgence neurologique résultant d'une carence en thiamine (vitamine B1). Les signes et symptômes de l'encéphalopathie de Wernicke peuvent inclure une ataxie, des modifications de l'état mental et une ophtalmoplégie (par ex., un nystagmus, une diplopie). 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).

Les taux de thiamine et le statut nutritionnel chez les patients doivent être évalués avant de commencer le traitement par Inrebic, et périodiquement pendant le traitement (par ex., une fois par mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois par la suite) et lorsque cela est cliniquement indiqué. Le traitement par Inrebic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une carence en thiamine. Avant l'instauration du traitement et pendant le traitement, les taux de thiamine doivent être reconstitués s'ils sont faibles. En cas de suspicion d'encéphalopathie, le traitement par Inrebic doit être immédiatement interrompu et un traitement de thiamine par voie parentérale doit être instauré, tout en évaluant toutes les causes possibles. Les patients doivent rester sous surveillance jusqu'à la disparition ou l'amélioration des symptômes ou jusqu'à la normalisation des taux de thiamine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

[...] »

07.4 Données d'utilisation

7.4.1 Données d'ATU

INREBIC (fédratinib) fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) depuis le 22 novembre 2019. A la date de soumission du dossier, 4 ATUn ont été délivrées et 2 ATUn sont en cours. On ne dispose pas de données sur les caractéristiques des patients traités.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'INREBIC (fédratinib) dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes ayant une myélofibrose primitive ou

secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle repose principalement sur les données de deux études cliniques (JAKARTA et JAKARTA-2). Ces deux études ont été arrêtées prématurément le 18 novembre 2013 suite à la survenue de 7 événements potentiels d'encéphalopathies de Wernicke chez des patients traités par fédératinib à une posologie supérieure à celle recommandée par l'AMM (parmi plus de 600 patients inclus dans les études cliniques).

Deux comparaisons indirectes ont été effectuées chez les patients naïfs et précédemment traités par ruxolitinib. Toutefois, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats.

► Efficacité

- Chez les patients naïfs d'inhibiteur de Janus kinase

L'étude JAKARTA, de phase III, de supériorité, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo a comparé l'efficacité et la tolérance du fédératinib par rapport au placebo dans le traitement des patients ayant une myélofibrose de score IPSS intermédiaire-2 ou élevé et naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK).

Au total, 289 patients ont été randomisés dans l'étude [n = 96 dans le groupe fédératinib 400 mg (dose retenue par l'AMM), n = 97 dans le groupe fédératinib 500 mg (non retenue par l'AMM) et n = 96 dans le groupe placebo]. Parmi les 96 patients inclus dans le groupe placebo, 71 patients ont été re-randomisés (cross over) dans les groupes fédératinib 400 mg et 500 mg après les 6 premiers cycles de traitement (dont 35 patients dans le groupe fédératinib 400 mg).

Le 18 novembre 2013, tous les patients traités ont arrêté leur traitement et ont eu la possibilité de recevoir une supplémentation en thiamine pendant 90 jours. A cette date, la majorité des patients avaient complété les 6 cycles de traitement (82,3 % dans le groupe fédératinib 400 mg et 64,2 % dans le groupe placebo) permettant l'analyse du critère de jugement principal.

L'âge médian des patients inclus était de 65 ans (intervalle : 27 – 86). La majorité des patients inclus avait un bon état général ECOG 0 (35,6 %) ou 1 (54,7 %). Près de deux patients sur trois avaient une myélofibrose primitive (63,3 %), environ un quart (26,3 %) avait une myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez et le reste des patients (10,4 %) avait une myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle. La moitié (52 %) des patients de l'étude avait un niveau de risque intermédiaire-2 de la myélofibrose et l'autre moitié (48%) un risque élevé.

Taux de réponse splénique 35 % (critère de jugement principal)

Le pourcentage de patients ayant une réduction du volume de la rate d'au moins 35 % à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion et confirmé 4 semaines plus tard a été de 36,5 % (35/96 patients) dans le groupe fédératinib 400 mg *versus* 1,0 % (1/97 patient) dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 35,4 % en faveur du groupe fédératinib ($p < 0,0001$; IC_{97,5%} [24,2 ; 46,7]).

L'analyse des critères de jugement secondaires et de la qualité de vie ont été exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α .

- Chez les patients précédemment traités par ruxolitinib

L'étude JAKARTA-2, de phase II, mono-bras, en ouvert, non randomisée, a évalué l'efficacité et la tolérance du fédératinib dans le traitement des patients atteints de myélofibrose et précédemment traités par ruxolitinib.

Au total, 97 patients ont été inclus dans l'étude dont 83 patients inclus dans la population *per-protocol* (PP).

A la date d'inclusion, environ un patient sur 6 avait un risque intermédiaire-1 symptomatique de la myélofibrose (16,5 %), la moitié des patients (48,5 %) avait un niveau de risque intermédiaire-2, et environ un patient sur trois avait un risque élevé (35,1 %).

Parmi les 97 patients inclus dans la population ITT, 64 (66 %) patients étaient résistants⁴¹ au traitement par ruxolitinib et 32 (33 %) patients étaient intolérants au ruxolitinib.

A la date d'arrêt de l'étude (18 novembre 2013), 63/97 patients étaient toujours traités par fédératinib.

Taux de réponse splénique 35 % (critère de jugement principal)

Selon l'analyse principale menée en population PP avec imputation des données manquantes (LOCF), le pourcentage de patients traités par fédératinib 400 mg, ayant atteint une RS_{35%} à la fin du cycle 6 a été de 48,2 % (n = 40), IC_{95%} = [37,1 ; 59,4].

Aucune conclusion robuste ne peut être retenue de l'analyse des critères de jugement secondaires et de la qualité de vie compte tenu de leur caractère exploratoire.

► **Tolérance**

Le profil de tolérance d'INREBIC (fédératinib) est caractérisé notamment par des événements indésirables (EI) gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) et des EI hématologiques (anémie, thrombopénies).

Dans l'étude JAKARTA-2, les EI graves les plus fréquents ont été les pneumonies (4,1 %) et l'épanchement pleural (3,1 %).

Sur environ 600 patients traités au cours des études cliniques par fédératinib, un total de 7 cas potentiels d'encéphalopathie de Wernicke (EW) a été rapporté (1 confirmé d'EW et 6 suspects d'EW mais non confirmés) chez des patients sous fédératinib 500 mg (dont 4 patients dans l'étude JAKARTA), dose non retenue par l'AMM, et 1 cas d'encéphalopathie hépatique rapporté dans l'étude JAKARTA-2 sous fédératinib 400 mg. L'EW est une urgence neurologique dont la survenue pourrait être liée à un déficit en thiamine dû à une toxicité gastro-intestinale du fédératinib chez les patients vulnérables⁴². Néanmoins, la cause exacte n'est à ce jour pas connue. Selon le RCP du produit, les taux de thiamine et le statut nutritionnel des patients doivent être évalués avant de commencer le traitement et périodiquement pendant le traitement. L'encéphalopathie de Wernicke est référencée dans le tableau des EI du RCP (EI fréquent) et considéré comme un risque important identifié dans le PGR en vigueur.

► **Discussion**

Compte-tenu :

- des données disponibles de l'étude JAKARTA, menée chez des patients naïfs d'inhibiteur de JAK et avec un score IPSS intermédiaire-2 ou élevé, ayant démontré une quantité d'effet modeste avec un taux de RS_{35%} atteint chez 36,5 % des patients du groupe fédératinib 400 mg *versus* 1,0 % des patients du groupe placebo, soit une différence absolue de 35,4 % en faveur du fédératinib 400 mg (p < 0,0001 ; IC_{97,5%} = [24,2 ; 46,7]),
- de l'absence de données comparatives directes pertinentes au regard du comparateur cliniquement pertinent (à savoir le ruxolitinib) chez les patients naïfs d'inhibiteur de JAK mais tenant compte du développement concomitant avec le ruxolitinib ne permettant pas de réaliser cette étude,
- de l'impossibilité de quantifier l'effet propre du traitement par fédératinib chez les patients prétraités en raison de la méthodologie non comparative de l'étude JAKARTA-2, et dans l'attente des résultats de l'étude comparative FREEDOM-2,
- de l'hétérogénéité des patients inclus dans l'étude JAKARTA-2 notamment en ce qui concerne le niveau de risque de myélofibrose et de la résistance ou l'intolérance au ruxolitinib évaluées au niveau local par l'investigateur,
- des incertitudes sur l'efficacité à long terme et de l'absence de données sur la survie globale et la survie sans progression dans l'étude JAKARTA à cause de l'arrêt prématuré de l'étude,

⁴¹ La résistance est définie par la persistance d'une splénomégalie >5cm du débord costal plus de 14 j après un traitement par ruxolitinib

⁴² EMA. EPAR INREBIC (fedratinib) du 10 décembre 2020. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf [consulté le 25/10/2021]

- du profil de tolérance d'INREBIC (fédratinib) marqué par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques (anémies, thrombopénies) et la survenue de cas potentiels graves d'encéphalopathie de Wernicke dans les études,
- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur l'évaluation de la qualité de vie dans ce contexte,

l'impact supplémentaire d'INREBIC (fédratinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, INREBIC (fédratinib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert chez les patients naïfs d'inhibiteurs de JAK et chez les patients qui ont déjà été traités par ruxolitinib.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
FREEDOM (NCT03755518)	Phase IIIb Evalue l'efficacité et la tolérance du fédratinib chez les patients ayant une myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, de risque DIPSS intermédiaire ou élevé et précédemment traités par ruxolitinib et inclut une sous-étude évaluant l'ajout de luspatercept pour les patients ayant une anémie	Q3 2023
FREEDOM-2 (NCT03952039)	Phase III Evalue l'efficacité et la tolérance du fédratinib par rapport au meilleur traitement disponible chez les patients ayant une myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, de risque DIPSS intermédiaire ou élevé et précédemment traités par ruxolitinib. Cette étude fait partie intégrante du plan de gestion des risques d'INREBIC (fédratinib) et prévoit d'évaluer spécifiquement l'impact des mesures de minimisation des risques sur les événements indésirables gastro-intestinaux et les encéphalopathies, y compris les encéphalopathies de Wernicke.	Q3 2024
NCT04446650	Phase I/II Evalue le fédratinib chez les patients japonais de score de risque DIPSS intermédiaire ou élevé avec une myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou thrombocytémie essentielle	Q4 2024

* date à laquelle le dernier participant de l'essai aura été examiné pour les critères primaires, secondaires, et les effets indésirables (source : ClinicalTrials.gov)

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
NCT03983161 (US)	Phase I Etude pharmacocinétique et de tolérance du fédratinib chez les patients ayant une insuffisance hépatique	Q4 2021

* date à laquelle le dernier participant de l'essai aura été examiné pour les critères primaires, secondaires, et les effets indésirables (source : ClinicalTrials.gov)

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

Selon les recommandations (ELN, 2018⁹ et ESMO, 2015⁸), JAKAVI (ruxolitinib) est recommandé en première intention chez les patients symptomatiques ayant un risque intermédiaire-2 ou élevé dans le traitement de la splénomégalie liée à la myélofibrose.

Chez les patients symptomatiques ayant un risque intermédiaire-1 avec une splénomégalie hautement symptomatique (ex : présence de symptômes locaux, ou réduction de la prise alimentaire), JAKAVI (ruxolitinib) est également recommandé en première intention, selon les recommandations de l'ELN (2018)⁹. Chez les autres patients à risque intermédiaire-1 ou à faible risque, l'hydroxyurée est recommandée en première intention⁹.

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

La Commission a souligné dans son avis du 6 juillet 2016⁴ que JAKAVI (ruxolitinib) devrait être proposé aux seuls patients symptomatiques notamment en cas de splénomégalie importante et réfractaire et que l'accroissement des besoins transfusionnels qu'il pouvait entraîner devrait être pris en compte⁴.

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

INREBIC (fédratinib) est le 2^{ème} 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 fédératinib 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).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Chez les patients naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK)

- ▶ La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité INREBIC (fédératinib) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'INREBIC (fédératinib) est modéré compte tenu de son efficacité démontrée en termes de réduction du volume splénique mais de son profil de tolérance marqué par une toxicité hématologique et un risque potentiel de survenue d'encéphalopathie de Wernicke.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique (ruxolitinib).
- ▶ INREBIC (fédératinib), est un 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. Sa place par rapport à JAKAVI (ruxolitinib) ne peut pas être déterminée faute de données comparatives.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la myélofibrose et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison de :
 - l'absence d'impact supplémentaire d'INREBIC (fédératinib) démontré sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie par rapport à JAKAVI (ruxolitinib) mais considérant le développement concomitant avec ce dernier qui ne rendait pas possible une comparaison directe,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

INREBIC (fédératinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INREBIC (fédératinib) est modéré 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).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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) et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

9.1.2 Chez les patients qui ont été traités par ruxolitinib

► La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital.

► La spécialité INREBIC (fédratinib) est un médicament à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré compte tenu d'une efficacité suggérée dans une étude non comparative en termes de réduction du volume splénique et de son profil de tolérance marqué par une toxicité hématologique et un risque potentiel de survenue d'encéphalopathie de Wernicke.

► Il existe des alternatives thérapeutiques bien que leurs données d'efficacité soient limitées.

► INREBIC (fédratinib) est une option de traitement dans un contexte de besoin médical important chez les patients résistants ou intolérants à un traitement par ruxolitinib.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la myélofibrose et de sa faible incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de réponse au besoin identifié, en raison de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie en raison de la méthodologie non comparative de l'étude JAKARTA-2,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- INREBIC (fédratinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INREBIC (fédratinib) est modéré 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 chez les patients qui ont été traités par ruxolitinib.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications/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 chez les patients qui ont été traités par ruxolitinib et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Chez les patients naïfs d'inhibiteur de JAK

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'INREBIC (fédratinib) en comparaison au placebo en termes de taux de réponse splénique (RS_{35%}) avec une différence absolue de 35,4 % en faveur du fédratinib 400 mg ($p < 0,0001$; IC_{97,5%} [24,2 ; 46,7]),

Mais :

- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale ou de la survie sans progression,
- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur ce critère,
- du profil de tolérance d'INREBIC (fédratinib) marqué par des évènements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques (anémies, thrombopénies) et la survenue de cas potentiels graves d'encéphalopathie de Wernicke au cours des études toutefois à une posologie supérieure à celle recommandée dans l'indication,
- de l'absence de données comparatives versus JAKAVI (ruxolitinib, comparateur cliniquement pertinent) mais tenant compte du développement concomitant n'ayant pas permis la réalisation d'une telle étude,

la Commission considère qu'INREBIC (fédratinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle incluant JAKAVI (ruxolitinib) pour 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 et naïfs d'inhibiteur de JAK.

9.2.2 Chez les patients précédemment traités par ruxolitinib

Compte-tenu :

- d'une réduction suggérée du volume splénique (RS_{35%}) chez 48,2 % (IC_{95%} = [37,1 ; 59,4]) des patients précédemment traités par ruxolitinib et traités par fédratinib dans l'étude JAKARTA-2,

Mais :

- de l'impossibilité de quantifier l'effet propre du traitement par fédratinib en raison de la méthodologie non comparative de l'étude JAKARTA-2,
- du profil de tolérance d'INREBIC (fédratinib) marqué par des évènements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques (anémies, thrombopénies) et la survenue de cas potentiels graves d'encéphalopathie de Wernicke au cours des études toutefois à une posologie supérieure à celle recommandée dans l'indication,
- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire,

la Commission considère qu'INREBIC (fédratinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de 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 et précédemment traités par ruxolitinib.

09.3 Population cible

La population cible d'INREBIC (fédratinib) correspond aux patients adultes ayant une splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, naïfs d'inhibiteur de Janus Kinase ou précédemment traités par ruxolitinib.

9.3.1 Chez les patients naïfs d'inhibiteur de JAK

Selon le libellé de son AMM, la population cible d'INREBIC (fédratinib) correspond aux patients atteints de splénomégalie ou des symptômes liés à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle. Ainsi, seuls les patients symptomatiques (splénomégalie ou symptômes associés à la maladie) seront traités par INREBIC (fédratinib).

Selon les données d'Orphanet, l'incidence annuelle de la myélofibrose primitive est de 0,5 à 1,5 cas pour 100 000⁴³. INREBIC (fédratinib) étant indiqué chez les patients atteints de myélofibrose primitive mais aussi chez les patients atteints de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou d'une thrombocythémie essentielle. Faute de donnée d'incidence de la myélofibrose secondaire, on peut considérer que l'incidence annuelle de la myélofibrose toute origine est de 1,5 cas pour 100 000 (valeur haute de l'incidence). Ainsi, l'incidence de la myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle est de 1 000 patients par an en France.

Selon l'étude de Cervantes⁷, au moment du diagnostic, les patients se répartissent selon les groupes de risque fondé sur le score pronostique IPSS de la façon suivante :

- 22 % sont des patients de risque faible
- 29 % sont des patients de risque Intermédiaire-1
- 28 % sont des patients de risque Intermédiaire-2
- 21 % sont des patients de haut risque

Nous ne disposons pas de données précises sur les proportions de patients symptomatiques. Néanmoins, ces proportions peuvent être approchées à partir des résultats d'une enquête⁴⁴ réalisée pour le laboratoire NOVARTIS (cf description en annexe 3).

La proportion de patients symptomatiques diffère selon le niveau de risque de la classification IPSS:

- pour les patients de faible risque : 25 % => 55 patients symptomatiques
- pour les patients de risque Intermédiaire-1 : 45 % => 130 patients symptomatiques
- pour les patients de risque Intermédiaire-2 : 65 % => 182 patients symptomatiques
- pour les patients de haut risque : 82 % => 172 patients symptomatiques

Chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur de JAK, la population cible d'INREBIC (fédratinib) est estimée à 540 patients par an.

9.3.2 Chez les patients précédemment traités par ruxolitinib

On ne dispose pas de données précises et robustes sur la part des patients atteints de myélofibrose ayant été précédemment traités par ruxolitinib. Néanmoins, dans la littérature⁴⁵, il est rapporté qu'environ 44 % des patients ont arrêté le traitement par ruxolitinib après la survenue d'EI ou après progression de la maladie.

Chez les patients précédemment traités par ruxolitinib, la population cible d'INREBIC (fédratinib) est estimée à 240 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours FREEDOM (données disponibles fin 2023) et FREEDOM-2 (données disponibles fin 2024).

⁴³ Orphanet. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=824 [consulté le 03/12/2021]

⁴⁴ Etude de marché STETHOS non publiée. Résultats Profils patients atteints de myélofibrose

⁴⁵ Kuykendall AT, Shah S, Talati C et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. Ann Hematol 2018;97:435-41.

Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26/07/2021 Date d'examen : 01/12/2021 Date d'adoption : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>INREBIC, 100 mg, gélules</u> Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 302 326 2 0)
Demandeur	CELGENE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 08/02/2021 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (Octroi du statut en 2010 : numéro d'enregistrement EU/3/10/794 ; EU/3/10/810 et EU/3/10/811) – Maintien validé par le COMP le 17 décembre 2020) Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ATU nominatives (INREBIC fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 22/11/2019)
Code ATC	L01EJ02

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

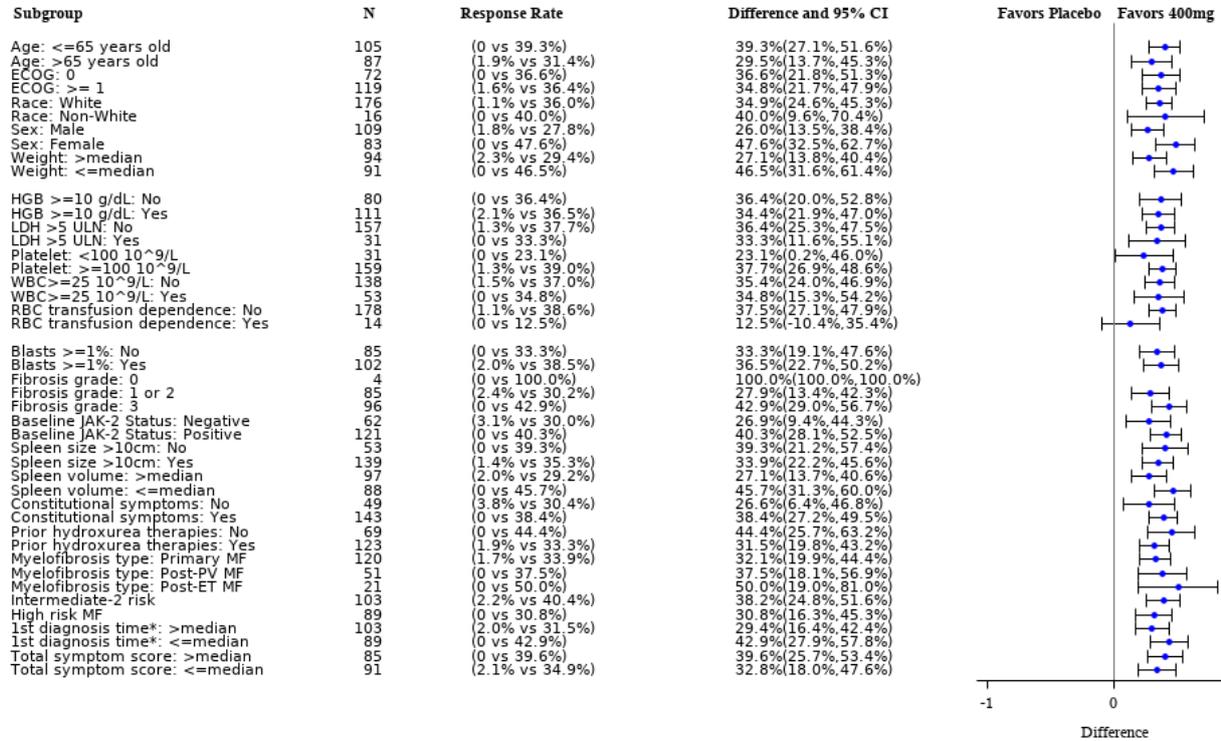


Figure 3 : Forest plot des analyses en sous-groupe de la RS_{35%} (fédratinib 400 mg versus placebo) – Etude JAKARTA (Population ITT)

012.2 Annexe 2

Etude JAKARTA-2 : Résultats complémentaires post-hoc (addendum)

Le recrutement de l'étude JAKARTA-2 a débuté peu de temps après l'AMM du ruxolitinib. Par conséquent au moment de la conception de l'étude, il n'existait pas de critère bien établi définissant la résistance ou l'intolérance à un traitement par ruxolitinib. Les patients ont donc été désignés comme résistants ou intolérants au traitement selon l'avis de l'investigateur et devaient avoir été traités par ruxolitinib pendant au moins 14 jours.

L'analyse complémentaire, dont les résultats sont présentés ci-dessous, a été réalisée à partir des patients inclus dans l'étude et jugés comme étant en rechute/réfractaire (R/R) ou intolérant au ruxolitinib sur la base des critères recommandés par des experts de la myélofibrose européens et américains, en collaboration avec l'EMA :

- **En rechute** : réduction de la taille de la rate < 30% (ou réduction du volume splénique < 10 %) à la fin du traitement par ruxolitinib, par rapport à la valeur initiale, après une réponse clinique⁴⁶. Les patients devaient avoir été traités par ruxolitinib pendant au moins 3 mois,
- **Réfractaires** : réduction de la taille de la rate < 30% (ou réduction du volume splénique < 10 %) à la fin du traitement par ruxolitinib, par rapport à la valeur initiale, et sans réponse clinique au cours du traitement. Les patients devaient avoir été traités par ruxolitinib pendant au moins 3 mois.
- **Intolérants** : Les patients devaient avoir été traités par ruxolitinib pendant au moins 28 jours et avoir développer une dépendance transfusionnelle (≥ 2 culots de globules rouges/mois pendant 2 mois) et/ou une toxicité définie comme un EI de grade ≥ 3 de thrombocytopénie, d'anémie, d'hématome et/ou d'hémorragie au cours du traitement.

Au cours de l'étude JAKARTA-2, parmi les 97 patients inclus dans l'étude, 79 patients étaient R/R ou intolérants au traitement par ruxolitinib, tel que défini par les critères ci-dessus (cohorte 1)⁴⁷.

Parmi ces patients, 66 ont reçu au moins 6 cycles de traitement par fédératinib ou ont arrêté le traitement avant la fin du cycle 6 du fédératinib pour une raison autre que l'arrêt précoce de l'étude (retrait du consentement, décision de l'investigateur ou progression de la maladie) (cohorte 1a).

Les analyses complémentaires ont été réalisées à la fois sur les Cohorte 1 et 1a, sans utilisation de la méthode LOCF (contrairement à l'analyse principale spécifiée dans le protocole).

- **Critère principal : taux de réponse splénique 35 % (RS_{35%}) à la fin du cycle 6 (Population ITT)**

Le pourcentage de patients ayant atteint une RS_{35%} à la fin du cycle 6 était de 30,4 % (n = 24/79) dans la cohorte 1 (30,8 % chez les patients R/R et 28,6 % chez les patients intolérants au ruxolitinib) et de 36,4 % (n = 24/66) dans la cohorte 1a (35,7 % chez les patients R/R et 40,0 % chez les patients intolérants au ruxolitinib).

⁴⁶ Une réponse initiale est définie comme :

- une réduction de la taille de la rate ≥ 50 %, lorsque la taille initiale de la rate était > 10 cm (ou réduction du volume de la rate ≥ 35 % par rapport à sa valeur initiale)
- une rate non palpable, lorsque la taille initiale de la rate était entre 5 et 10 cm

Les patients dont la taille de la rate était < 5 cm à l'initiation du traitement étaient non éligibles.

⁴⁷ A noter que les patients répondant à la fois aux critères de R/R et d'intolérance ont été classifiés comme étant R/R.

012.3 Annexe 3

Etude de marché STETHOS

Enquête réalisée en France et finalisée en avril 2012 auprès de 63 médecins dont 42 hématologues et 21 onco-hématologues. Ces praticiens exerçaient dans un CHU (52%), un CH/CHG (35%), un centre anticancéreux (8%) et une structure privée (6%).

Les 63 médecins interrogés exerçaient dans la région sud-est (34%), parisienne (22%), nord-est (21%), nord-ouest (17%) et sud-ouest (6%).

Les médecins ont été interrogés via un questionnaire auto-administré par internet.

Ces praticiens ont déclaré avoir pris en charge personnellement 12 patients en médiane (20 en moyenne). Les patients ont été suivis pour une myélofibrose primitive dans 51% des cas et pour une myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle dans 25% des cas et secondaire à une polyglobulie de Vasquez dans 24% des cas.

Selon les déclarations des praticiens, parmi les patients suivis, la proportion de « nouveaux diagnostics » atteints de myélofibrose a été estimée en moyenne à 44% et 13% des patients ont bénéficié d'une greffe.