

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

fédratinib

INREBIC 100 mg,

gélule

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 25 septembre 2024

- Splénomégalie et symptômes de la myélofibrose
- Adultes
- Secteurs : ville et hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du 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 thrombocythémie essentielle qui ont été traités par ruxolitinib. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients ayant été traités par le ruxolitinib, INREBIC (fédratinib) reste une option 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 thrombocythémie essentielle. Il persiste cependant, des incertitudes sur son apport dans ce contexte du fait 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, le RCP mentionne l'importance d'évaluer puis de surveiller le taux de thiamine avant de commencer le traitement par fédratinib puis périodiquement pendant le traitement. Comme précisé dans le RCP, toute modification de l'état mental notamment une confusion mentale ou une atteinte de la mémoire doit éveiller une suspicion d'encéphalopathie potentielle, y compris d'une encéphalopathie de Wernicke, et donner lieu à une évaluation complète, incluant un examen neurologique, un dosage des taux de thiamine ainsi que des examens d'imagerie (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP). La place d'INREBIC (fédratinib) par rapport à OMMJARA (momélotinib) ne peut être déterminée en l'absence de donnée comparative.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de la réévaluation : « 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 thrombocythémie essentielle qui ont été traités par ruxolitinib. »
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Amélioration
du Service mé-
dical rendu
(ASMR)**

Pas de progrès dans la prise en charge.

Compte tenu :

- d'une démonstration d'une supériorité de fédératinib par rapport au « meilleur traitement disponible » (MTD) chez des patients précédemment traités par ruxolitinib, en termes de réduction ≥ 35 % du volume splénique dans l'étude FREEDOM-2, avec une différence statistiquement significative de 29,6 % ($IC_{95\%} = [19,9 ; 39,4]$, $p < 0,0001$, population ITT) entre les deux groupes, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion,
- d'une démonstration d'une supériorité de fédératinib par rapport au MTD chez des patients précédemment traités par ruxolitinib, sur le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes selon le questionnaire MFSAF, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion, avec une différence statistiquement significative de 17,1 % ($IC_{95\%} = [4,8 ; 29,4]$, $p = 0,0033$, population ITT) entre les deux groupes,

mais :

- du profil de tolérance d'INREBIC (fédératinib) marqué par des événements indésirables gastro-intestinaux, hématologiques (anémies, thrombopénies) et la survenue de cas potentiels graves d'encéphalopathie de Wernicke dans les études, nécessitant une surveillance avant et pendant le traitement par INREBIC (fédératinib),
- de l'absence de donnée de tolérance à long terme,
- de l'impossibilité de déterminer la place d'INREBIC (fédératinib) par rapport à OMJJARA (momélotinib),

la Commission considère qu'INREBIC (fédératinib) 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 à une thrombocytemie essentielle, **chez les patients qui ont été traités par ruxolitinib.**

Population cible	La population cible d'INREBIC (fédératinib) est estimée à 240 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Rappel des données précédemment examinées par la Commission chez les patients précédemment traités par ruxolitinib (avis du 15 décembre 2021)	10
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	11
3.3	Profil de tolérance	15
3.3.1	Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 15 décembre 2021)	15
3.3.2	Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	16
3.3.3	Données du PGR (Plan de Gestion des Risques) et du PBRER (<i>Periodic Benefit Risk Evaluation Report</i>)	17
3.4	Données d'utilisation	18
3.5	Modification du parcours de soins	18
3.6	Programme d'études	18
4.	Discussion	18
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3	Service Médical Rendu	20
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5	Population cible	21
5.6	Demande de données	22
5.7	Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « INREBIC 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 thrombocythémie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib. » Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : La demande de réévaluation concerne uniquement « 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 thrombocythémie essentielle qui ont été traités par ruxolitinib. » La réévaluation concerne uniquement les patients précédemment traités par ruxolitinib.
DCI (code ATC) Présentations concernées	fédératinib (L01EJ02) INREBIC 100 mg, gélule – flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 120 gélule(s) (CIP : 34009 302 326 2 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Bristol-Myers Squibb
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	08/02/2021 (procédure centralisée)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Médicament orphelin (Octroi du statut en 2010 – Maintient validé par le COMP le 16/12/2020) – ATU nominative non protocolisées (22/11/2019 – fin d'octroi d'AAC par l'ANSM le 04/06/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	« 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. 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 un taux de 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 la proportion de patient ayant des nausées et des 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. INREBIC doit être arrêté chez les patients qui ne peuvent tolérer une dose de 200 mg par jour. Si une dose est oubliée, la prochaine dose prévue doit être prise le jour suivant. Aucune gélule supplémentaire ne doit être prise pour compenser la dose oubliée [...] ». Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Inhibiteurs de Janus kinase (JAK)
Mécanisme d'action	Le fédératinib est inhibiteur JAK inhibant la voie de signalisation des kinases JAK2 et FLT3 qui joue un rôle clé dans la pathogenèse de la myélofibrose.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Le fédératinib est pris en charge en Allemagne, Pays-Bas, Espagne et Italie dans une indication superposable à celle de l'AMM. Au Royaume-Uni et en Belgique, fédératinib est pris en charge dans une indication restreinte (uniquement chez les patients précédemment traités).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué INREBIC (fédératinib) dans l'indication suivante « 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 thrombocythémie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib » et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie chez les patients naïfs d'inhibiteur de JAK et chez les patients précédemment traités par ruxolitinib (Avis du 15/12/2021)¹.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 11 septembre 2024. • Date d'adoption : 25 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Non

¹ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 15 décembre 2021 relatif à INREBIC. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19443_INREBIC_PIC_INS_AvisD%C3%A8f_CT19443.pdf [consulté le 09/08/2024]

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La myélofibrose est un néoplasme myéloprolifératif qui peut être primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocythémie essentielle, caractérisée par un envahissement de la moelle osseuse par un tissu fibreux, l'empêchant alors de produire les cellules sanguines.

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 environ 60 % des cas (60% pour les thrombocythémies essentielles, 90% en cas de polyglobulie de Vaquez, et entre 58 et 66% des cas de myélofibrose primitive)^{1,2}. 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.

Le diagnostic des néoplasmes myéloprolifératifs est basé sur les critères de l'OMS de 2016 correspondant à des critères cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires³ ; ces derniers incluent la présence d'une des 3 mutations (JAK2, CALR et MPL). Au moment du diagnostic, environ un tiers des patients est asymptomatique, et la découverte de la maladie se fait au détour d'un examen sanguin de routine ou d'une splénomégalie à l'examen clinique.

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*)³.

Plusieurs scores pronostiques 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 après 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 pronostiques suivants : l'âge > 65 ans, présence de symptômes constitutionnels, taux d'hémoglobine < 10 g/dL, leucocytes > 25 x 10⁹/L et blastes circulants ≥ 1 % (1 point pour chaque facteur pronostique, cf. tableau 1).

Tableau 1 : Niveaux de risque du score IPSS⁴

Niveaux de risques du score IPSS	Score
Faible	0
Intermédiaire – 1	1
Intermédiaire - 2	2
Elevé	≥ 3

² K.Sung-Yong et al. The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. Korean J Intern Med 2021. 36:45-62.

³ O'Sullivan JM. Myelofibrosis: Clinicopathologic features, prognosis, and management. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(2):121-31.

⁴ 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

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 ans^{4,5}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les manifestations cliniques peuvent inclure une altération de l'état général, une fièvre, des sueurs, un prurit, une anémie (nécessitant dans certains cas des transfusions), une pâleur, une splénomégalie, des douleurs abdominales secondaires à la splénomégalie, un état hypermétabolique, des pétéchies, des ecchymoses, des saignements, une hépatomégalie et une hypertension portale^{6,7}.

L'étiologie de l'anémie est multifactorielle : liée à la fibrose de la moelle osseuse, à la splénomégalie (séquestration splénique), aux médicaments administrés dans cette pathologie, ...

La cause la plus fréquente de décès est l'évolution de la myélofibrose vers une leucémie aiguë myéloïde (20%)⁸. Les autres causes de décès sont notamment les complications infectieuses secondaires à la maladie, l'hypertension portale, et les complications cardiovasculaires.

Épidémiologie

L'incidence annuelle est de 0,58 pour 100 000 patients-années en Europe⁸. En France, l'incidence de la myélofibrose est estimée à 520 nouveaux cas par an⁹.

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans⁸. La médiane de la survie est de 3,5 à 5,5 années⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de prise en charge de la splénomégalie et des symptômes associés à une myélofibrose primitive ou secondaire repose sur des recommandations :

- Européennes : ESMO (2015)¹⁰, consensus du groupe *European LeukemiaNet* [ELN] (2018)¹¹ ;
- Anglaises : recommandations de la British Society for Haematology (2023)¹² ;
- Américaines : *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN] (2023)¹³.

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 à la greffe (du fait de leur âge et/ou état général et de la nécessité de disponibilité d'un donneur compatible).

⁵ Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:801–821.

⁶ Orphanet. Myélofibrose primitive. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=824

⁷ SFH. La myélofibrose primitive. Information patient. Disponible sur [myelofibrose_primitive.pdf](#) (hematologie.net)

⁸ 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

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Mclonan DP, Psaila B., Ewing J. et al. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*. Vol 204. Janvier 2024.

¹³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloproliferative Neoplasms. V3.2023 – 25/10/2023

Pour les patients non éligibles à la greffe, la prise en charge dépend du niveau de risque de la myélofibrose (score IPSS), de la symptomatologie du patient ainsi que de ses comorbidités. Elle vise à améliorer les symptômes soit constitutionnels, soit directement associés à la splénomégalie et/ou à corriger les anomalies de l'hématopoïèse.

Un traitement systémique ne sera proposé que chez les patients symptomatiques. 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 JAK¹⁰. Il est principalement recommandé chez les patients à faible risque et à risque intermédiaire-1¹¹.

L'interféron alfa peut être également utilisé, tout comme le lenalidomide ou le thalidomide. Les agents stimulant l'érythropoïèse ainsi que le danazol sont utilisés pour améliorer l'anémie associée à la myélofibrose. Des transfusions itératives sont souvent nécessaires pour contrôler l'anémie.

Chez les patients inéligibles à l'allogreffe, et ayant un risque intermédiaire ou élevé, les traitements recommandés sont les inhibiteurs de JAK.

La spécialité **JAKAVI (ruxolitinib)** a été est le premier inhibiteur de JAK (cible JAK1 et JAK2) ayant obtenu une AMM dans le traitement de la myélofibrose. La Commission a positionné JAKAVI (ruxolitinib) en première intention chez les patients symptomatiques, notamment en cas de splénomégalie importante et réfractaire. L'accroissement des besoins transfusionnels qu'il peut entraîner doit être pris en compte¹⁴. Selon les recommandations (ELN 2018¹¹ et ESMO 2015¹⁰), 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)¹¹.

Depuis 2021, **INREBIC (fédratinib)** est le deuxième inhibiteur de JAK (cible JAK2 plus spécifiquement) ayant obtenu une AMM dans le traitement de la myélofibrose (avec ou sans exposition antérieure au ruxolitinib). Selon l'avis de la commission en date du 15 décembre 2021¹ :

- « 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 ».

Les recommandations anglaises¹² positionnent INREBIC (fédratinib) comme option thérapeutique chez des patients pré-traités par ruxolitinib, résistants ou intolérants à ce dernier.

OMJJARA (moméloténib) est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de Janus Kinase (JAK) ou qui ont été traités par le ruxolitinib. Dans son avis du 4 septembre 2024, la CT a considéré qu'OMMJARA (moméloténib) représente une option de traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle, **uniquement chez les patients qui ont été traités par le ruxolitinib**, malgré la persistance d'une incertitude concernant son bénéfice supplémentaire en termes d'indépendance transfusionnelle. Sa place par rapport à INREBIC (fédratinib) ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives. OMMJARA (moméloténib) n'a pas de place chez les patients naïfs d'inhibiteurs de JAK.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant la spécialité JAKAVI (ruxolitinib). Réévaluation. 06/07/2016.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de la réévaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de la réévaluation (chez les patients précédemment traités par ruxolitinib).

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de la réévaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs de JAK				
OMJJARA (mo- mélotinib) GlaxoSmithKline	Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de Janus Kinase (JAK) ou qui ont été traités par le ruxolitinib.	04/09/2024 (inscription)	SMR modéré uniquement chez les patients précédemment traités par ruxolitinib. SMR insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	ASMR V par rapport à ruxolitinib dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle, qui ont été traités par le ruxolitinib.

A noter qu'OMJJARA (moméloténib) qui a obtenu une AMM le 25/01/2024 n'était pas disponible à la date de réalisation des études de fédératénib (FREEDOM et FREEDOM-2, début des inclusions en 2019) compte-tenu d'un développement concomitant.

Des traitements tels que l'hydroxyurée, les corticoïdes, le lénalidomide, le thalidomide, l'interféron alpha et le danazol peuvent être utilisés en pratique (sur avis d'experts) bien que les données étayant leur efficacité soient limitées et que ces médicaments soient utilisés hors-AMM. Ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements 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 à la greffe (du fait de leur âge et/ou état général et de la nécessité de disponibilité d'un donneur compatible).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, OMJJARA (momélotinib) et les autres thérapies pouvant être utilisées selon la symptomatologie des patients. Néanmoins, il est cependant nécessaire de disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés pour diminuer les symptômes liés à la myélofibrose et améliorer la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial d'INREBIC (fédratinib) chez les patients précédemment traités par ruxolitinib dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la myélofibrose avait principalement reposé sur une étude de phase II (**JAKARTA-2**), non comparative, en ouvert, réalisée chez 97 patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocyémie essentielle, à risque intermédiaire-1 (en présence de symptômes), intermédiaire-2 ou élevé, et **ayant précédemment été traités par ruxolitinib**.

Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 15/12/2021¹ sont rappelés ci-après (cf.3.2.1. Rappel des données précédemment examinées par la CT).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation chez les patients précédemment traités par ruxolitinib se repose principalement sur :

- une étude de phase III (**FREEDOM-2**, NCT03952039), comparative versus le meilleur traitement disponible, randomisée, en ouvert, multicentrique, réalisée chez 201 patients adultes, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du fédratinib en termes de réduction $\geq 35\%$ du volume splénique chez des patients adultes atteints de myélofibrose primitive ou de myélofibrose post-polyglobulie de Vaquez ou post-thrombocyémie essentielle avec un score DIPSS intermédiaire-2 ou élevé et **précédemment traités par ruxolitinib**.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude de phase IIIb (FREEDOM, NCT03755518) non comparative, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du fédratinib en termes de réduction $\geq 35\%$ du volume splénique chez des patients adultes atteints de myélofibrose primitive ou de myélofibrose post-polyglobulie de Vaquez ou post-thrombocyémie essentielle. Les résultats de cette étude ne seront pas détaillés compte-tenu de l'arrêt prématuré de cette étude¹⁵, du nombre faible de patients inclus (38 patients inclus au lieu des 110 patients prévus), du caractère non comparatif de cette étude et du faible niveau de preuve.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission chez les patients précédemment traités par ruxolitinib (avis du 15 décembre 2021¹)

Etude JAKARTA-2

Il s'agit d'une étude de phase II, mono-bras, en ouvert, non randomisée, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du fédratinib en termes de réduction $\geq 35\%$ du volume splénique à la fin du 6ème cycle de traitement. Les principaux résultats de cette étude, déjà examinés dans l'avis du 15 décembre 2021¹, sont rappelés ci-après.

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

¹⁵ En raison des difficultés de recrutement compte tenu de la commercialisation d'INREBIC dans les régions où cette étude a été menée (AMM aux USA validée le 16/08/2019) et compte tenu de la pandémie à COVID-19.

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 résistants¹⁶ au ruxolitinib et 32 (33 %) patients étaient intolérants au ruxolitinib.

Cette étude a été arrêtée prématurément le 18 novembre 2013 suite à la survenue d'événements potentiels d'encéphalopathies de Wernicke dans d'autres études cliniques¹⁷ 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). 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.

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

Le critère de jugement principal était le taux de réponse splénique 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).

Le pourcentage de patients ayant atteint une réduction $\geq 35\%$ du volume splénique ($RS_{35\%}$) à la fin du cycle 6 a été de 48,2% ($n = 40/83$, $IC_{95\%} = [37,1 ; 59,4]$) en population PP avec imputation des données manquantes (LOCF).

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.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude FREEDOM-2

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative versus le meilleur traitement disponible (MTD), randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du fédératinib en termes de réduction $\geq 35\%$ du volume splénique chez des patients adultes atteints de myélofibrose primitive ou de myélofibrose post-polyglobulie de Vaquez ou post-thrombocythémie essentielle avec un score DIPSS intermédiaire-2 ou élevé et **précédemment traités par ruxolitinib**.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- patient âgé d'au moins 18 ans,
- patient ayant un score de performance ECOG entre 0 et 2,
- diagnostic de myélofibrose primaire selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2016, ou diagnostic de myélofibrose post-polyglobulie de Vaquez (post-PV) ou post-thrombocythémie essentielle (post-TE) selon les critères de l'IWG-MRT (*International Working group for Myelofibrosis Research and Treatment*) de 2007 confirmé par le rapport de pathologie local le plus récent,
- score de risque DIPSS intermédiaire-2 ou élevé,

¹⁶ La résistance est définie par la persistance d'une splénomégalie $>5\text{cm}$ du débord costal plus de 14 j après un traitement par ruxolitinib

¹⁷ Aucun cas d'encéphalopathie de Wernick n'a été confirmé dans cette étude.

- splénomégalie mesurable lors de la période de sélection, définie par un volume splénique ≥ 450 cm³ évalué par IRM ou tomodensitométrie, et une splénomégalie palpable avec un débord costal gauche ≥ 5 cm,
- patients ayant au moins une mesure du score total de symptômes (TSS) évalué par le *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF)¹⁸,
- **patients ayant précédemment reçu un traitement par ruxolitinib** et répondant à au moins un des critères suivants :
 - traitement par ruxolitinib pendant une durée ≥ 3 mois avec une réponse insuffisante (réfractaire) définie par une réduction du volume de la rate évalué par IRM < 10 %, ou une diminution < 30 % de la taille de la rate évaluée par palpation, ou une augmentation de ces paramètres après une réponse initiale (rechute),
 - traitement par ruxolitinib pendant une durée ≥ 28 jours avec une des complications suivantes :
 - développement d'une dépendance aux transfusions de globules rouges (au moins 2 unités/mois pendant 2 mois),
 - ou EI de grade ≥ 3 tel que thrombopénie, anémie, hématome et/ou hémorragie pendant le traitement par ruxolitinib.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- antécédent ou signes ou symptômes d'encéphalopathie, incluant l'encéphalopathie de Wer-
nicke (ataxie sévère, paralysie oculaire ou signes cérébelleux),
- carence en thiamine,
- utilisation du ruxolitinib dans les 14 jours précédant la randomisation,

L'étude a débuté le 09/09/2019 (1er patient inclus) et le dernier patient a été inclus le 24/06/2022.

L'analyse principale a eu lieu le 27/12/2022. L'étude était toujours en cours lors de cette analyse.

L'analyse principale a été réalisée après un suivi de la survie médian de 15 mois [64,5 semaines dans le groupe fédératinib (min-max : 2,3-150,1] et 63,7 semaines dans le groupe MTD (min-max : 1,9-146,0)].

¹⁸ Mesa R, Schwager S, Radia D et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res.* 2009 Sep;33(9):1199-203

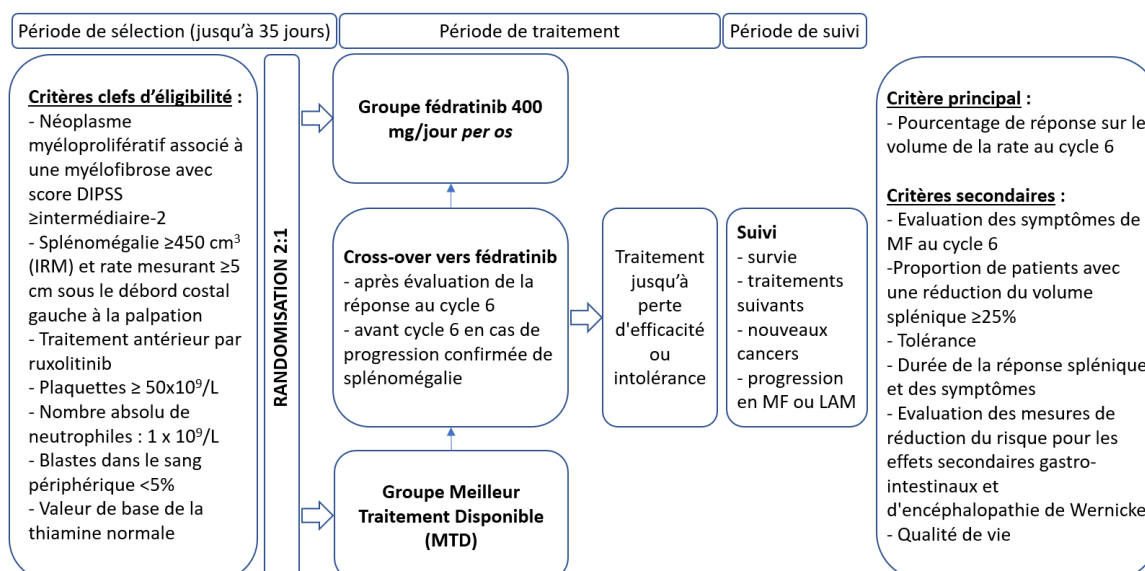


Figure 1 : Schéma de l'étude FREEDOM-2

DIPSS : Dynamic International Prognostic Scoring System ; MF : myélofibrose

Traitements reçus

Au total, 201 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

- **Groupe fédératinib (n=134)** : fédératinib administré par voie orale à la dose de 400 mg une fois par jour ;
- **Groupe MTD (n=67)** : le « meilleur traitement disponible » (MTD) choisi par l'investigateur a été administré.

Les MTD les plus utilisés ont été : le ruxolitinib (77,6 %), les transfusions de globules rouges (28,4 %), l'hydroxyurée (17,9 %), danazol (1,5 %) et l'interféron (1,5 %).

Les patients poursuivaient le traitement jusqu'à toxicité inacceptable, absence d'effet thérapeutique, progression de la maladie ou retrait du consentement.

Un **switch** du groupe MTD vers un traitement par fédératinib est réalisé dans les cas suivants :

- Après l'évaluation de la réponse à la fin du cycle 6 (incluant l'IRM/TDM), dans les 28 jours précédant le switch,
- Patients n'ayant pas terminé le cycle 6 ayant une progression confirmée de splénomégalie, définie par une augmentation ≥ 25 % du volume splénique par rapport à l'inclusion évalué par IRM ou tomographie. Dans ce cas, les patients pouvaient effectuer le switch avant la fin du cycle 6.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la taille de la rate par palpation (< 15 cm vs ≥ 15 cm sous le rebord costal gauche), le taux de plaquettes (≥ 50 à < 100 x 10⁹/L vs ≥ 100 x 10⁹/L), et la raison de l'arrêt du ruxolitinib (réfractaire/rechute vs intolérance).

Population de l'étude

Au total, 201 patients ont été inclus dans l'étude FREEDOM-2, pour recevoir le fédératinib (134 patients) ou « le meilleur traitement disponible (MTD) » (67 patients).

L'âge médian était 70 ans dans le groupe fédératinib (min-max : 40-86) et 68 ans dans le groupe MTD (min-max : 38-91). La majorité des patients étaient âgés de plus de 65 ans (71,6 % vs 67,2 %).

Dans le groupe fédératinib, 67,9 % ont arrêté le traitement et **32,1 % était toujours en cours de traitement** (après le 6^{ème} cycle).

Le pourcentage d'arrêts de traitement avant la fin du 6^{ème} cycle après la survenue d'événements indésirables a été de 28,4 % dans le groupe fédératinib vs 16,4 % dans le groupe MTD.

Dans le groupe MTD, 26,9 % des patients ont arrêté le traitement et **4,4 % étaient toujours en cours de traitement par MTD**. Un switch du groupe MTD vers le groupe fédératinib a été réalisé chez 68,7 % des patients du groupe MTD (64,2 % des patients ayant terminé le 6^{ème} cycle et 4,5 % ont eu une progression de la splénomégalie). Parmi les patients ayant effectué un switch, **37,3 % étaient toujours en cours de traitement par fédératinib** et 31,3 % avaient arrêté le traitement par fédératinib.

La majorité des patients avaient un score de risque DIPSS intermédiaire-2 (76,1 % dans les deux groupes) et 22,4 % versus 23,9 % avaient un score de risque DIPSS élevé.

Tous les patients inclus avaient précédemment reçu un traitement par ruxolitinib pendant au moins 3 mois. Les raisons d'arrêt du traitement par ruxolitinib les plus fréquentes étaient : manque d'efficacité ou rechute (27,9 %), l'absence de réponse ou patients réfractaires (26,9 %) et la survenue d'événements indésirables (20,4 %).

A l'inclusion, 21,6 % des patients du groupe fédératinib versus 16,4 % des patients du groupe MTD étaient dépendants aux transfusions de globules rouges.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **taux de réponse splénique ≥ 35 %**, mesurée par IRM ou tomodensitométrie, défini comme le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 35 % du volume splénique, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion, et confirmée par le comité de revue indépendant. L'analyse a été réalisée sur la population ITT.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

1. **Taux de réponse aux symptômes**, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % du score total des symptômes (score TSS), critère de qualité de vie mesuré grâce au questionnaire MFSAF¹⁸, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion. L'analyse a été réalisée sur la population ITT¹⁹.
2. **Taux de réponse splénique ≥ 25 %**, défini comme le pourcentage de patients ayant une réduction du volume splénique ≥ 25 % à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion. L'analyse a été réalisée sur la population ITT et en PP.

Chez les patients ayant eu un switch, seules les données avant le switch ont été considérées pour les analyses de ces critères de jugement.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal - taux de réponse splénique ≥ 35 %

Fédératinib a démontré sa supériorité par rapport au MTD, en termes de taux de réponse splénique ≥ 35 %, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion : 35,8 % des patients du groupe fédératinib versus

¹⁹ L'analyse a été réalisée chez les patients ayant un score TSS à l'inclusion différent de 0. Les patients ayant une progression avant le cycle 6 ou ayant un score TSS manquant au cycle 6 sont considérés comme non répondeurs.

6,0 % des patients du groupe MTD ont obtenu une réduction ≥ 35 % du volume splénique, soit une différence statistiquement significative de 29,6 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [19,9 ; 39,4]$, $p < 0,0001$, population ITT).

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. Taux de réponse aux symptômes

Fédératinib a démontré sa supériorité par rapport au MTD, en termes de taux de réponse aux symptômes, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion : 34,1 % des patients du groupe fédératinib vs 16,9 % des patients du groupe MTD ont obtenu une réduction ≥ 50 % du score TSS, soit une différence statistiquement significative de 17,1 % ($IC_{95\%} = [4,8 ; 29,4]$, $p = 0,0033$, population ITT²⁰).

2. Taux de réponse splénique ≥ 25 %

Fédératinib a démontré sa supériorité par rapport au MTD, en termes de taux de réponse splénique ≥ 25 %, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion : 47,0 % des patients du groupe fédératinib vs 13,4 % des patients du groupe MTD ont obtenu une réduction ≥ 25 % du volume splénique, soit une différence statistiquement significative de 33,5 % ($IC_{95\%} = [21,9 ; 45,1]$; $p < 0,0001$).

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude FREEDOM-2 avec le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse aux symptômes²¹, mesurée via le questionnaire MFSAF¹⁸ (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*). Fédératinib a démontré sa supériorité par rapport au MTD, en termes de taux de réponse aux symptômes, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion avec une différence statistiquement significative de 17,1 % entre les deux groupes, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion ($IC_{95\%} = [4,8 ; 29,4]$, $p = 0,0033$, population ITT²²).

La qualité de vie des patients a été également analysée dans l'étude FREEDOM-2 dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires : EORTC QLQ-C30²³ et EQ-5D-5L²⁴. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 15 décembre 2021¹)

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).

²⁰ L'analyse a été réalisée chez les patients ayant un score TSS à l'inclusion différent de 0.

²¹ le pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ du score total des symptômes (TSS)

²² L'analyse a été réalisée chez les patients ayant un score TSS à l'inclusion différent de 0.

²³ 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.

²⁴ Il s'agit d'un questionnaire générique comprenant 5 dimensions. Le score varie de 0 « le pire état de santé », à 100 décrit comme « le meilleur état de santé ».

Chez les 97 patients analysés 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 par fédératinib au cours de toutes les études cliniques, 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 JAKARTA²⁵), dose non retenue par l'AMM, et 1 cas d'encéphalopathie hépatique rapporté dans l'étude JAKARTA-2 sous fédératinib 400 mg et a été considéré liée au traitement. Le traitement a été arrêté chez ce patient. Aucun cas d'EW n'a été confirmé dans l'étude JAKARTA-2.

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 vulnérables⁸. Les causes potentielles de ces cas seraient multifactorielles, incluant notamment la malnutrition, les nausées, les vomissements et les diarrhées qui peuvent conduire à un défaut en thiamine. Néanmoins, la cause exacte n'est à ce jour pas connue.

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Etude FREEDOM-2

Dans l'étude FREEDOM-2, 201 patients ont été inclus dans la population de tolérance²⁶ : 134 dans le groupe fédératinib versus 67 dans le groupe MTD.

La durée médiane de suivi a été de 15 mois [64,5 semaines dans le groupe fédératinib (min-max : 2,3-150,1] et 63,7 semaines dans le groupe MTD (min-max : 1,9-146,0)]. La durée médiane de traitement était de 43,0 semaines dans le groupe fédératinib vs 24,7 semaines dans le groupe MTD. Le nombre médian de cycles a été respectivement dans le groupe fédératinib et MTD de 11 (min-max : 1-38) vs 7 (min-max : 1-23).

Les événements indésirables (EI) décrits ci-après sont les EI observés pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après son arrêt.

Les EI les plus fréquemment rapportés durant les 6 premiers cycles de traitement ont été les troubles digestifs (70,9 %), notamment la diarrhée (41,8 %) et l'anémie (38,8 %).

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 et les événements indésirables graves (EIG) étaient plus fréquents dans le groupe fédératinib (65,7 % vs 43,3 % et 32,8 % vs 23,9 %), durant les 6 premiers cycles de traitement. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : anémie (6 % vs 0 %), insuffisance rénale aiguë (3,7 % vs 0 %), détérioration de l'état général (3,7 % vs 0 %) et pneumonie (1,5 % vs 3,0 %).

Le pourcentage de **décès** après la survenue d'EI a été de 5,2 % versus 1,5 %, durant les 6 premiers cycles de traitement. La cause principale était la détérioration de l'état général (2,2 % vs 0 %). Le pourcentage de décès rapportés durant la durée de suivi était de 32,1 % vs 26,9 %. La cause principale de décès était la progression de la maladie (16,4 % versus 11,9 %).

Le pourcentage d'arrêt de traitement après la survenue d'un EI a été de 9,7 % vs 6,0 %. Le motif d'arrêt de traitement le plus fréquent a été l'insuffisance rénale chronique (1,5 % vs 0 %).

Au cours des 6 premiers cycles de traitement, 65,7 % des patients du groupe fédératinib vs 40,3 % des patients du groupe MTD ont eu un EI d'intérêt particulier. Les plus fréquemment rapportés étaient :

²⁵ 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.

²⁶ Patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement

anémie de grade 3 ou 4 (28,4 % vs 19,4 %), insuffisance cardiaque/cardiomyopathies (20,9 % vs 11,9 %), thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (20,1 % vs 6,0 %), taux de thiamine inférieurs à la normale avec ou sans signes ou symptômes d'une encéphalopathie de Wernicke (16,4 % vs 3,0 %), **l'encéphalopathie, y compris l'encéphalopathie de Wernicke (EW) (13,4 % vs 3,0 %)** et tumeurs secondaires (5,2 % vs 4,5 %).

Durant toute la durée de traitement, une encéphalopathie y compris l'EW a été rapportée chez 21,6 % vs 4,5 % des patients.

Un seul cas d'EW a été confirmé (grade 1) dans le groupe fédératinib. La patiente a eu des symptômes au cours du 3^{ème} cycle de fédératinib (confusion, ataxie, diplopie). Le traitement par fédératinib a été arrêté²⁷.

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.

Il est également mentionné dans le RCP que des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) ont été rapportés chez des patients traités par Inrebic. Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Inrebic, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients ayant des antécédents d'athérosclérose ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Pour plus de détails, se référer à la rubrique 4.4 du RCP.

3.3.3 Données du PGR (Plan de Gestion des Risques) et du PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report)

Le résumé des risques du PGR d'INREBIC (fédératinib) (version 2.0 du 08/11/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Anémie Thrombocytopénie/hémorragie Encéphalopathie, y compris l'encéphalopathie de Wernicke Toxicités gastro-intestinales (diarrhée, nausées, vomissements)
Risques importants potentiels	Pancréatite Hépatotoxicité sévère Infections sévères, y compris la réactivation virale
Informations manquantes	Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère Sécurité à long terme, y compris les malignités secondaires (incluant les LAM)

Selon les données du dernier PBRER (n°5 couvrant la période du 16/02/2023 au 15/08/2023), l'exposition cumulée à INREBIC (fédératinib) en post-commercialisation est estimée à 3516 patients.

Durant la période couverte par ce PBRER, un nouveau signal a été identifié et était toujours en cours d'évaluation. Ce signal a été identifié le 27/07/2023 lors de l'analyse des résultats de l'analyse

²⁷ Le taux de thiamine a été inférieure à la normale (20 jours avant le début des symptômes) et aucune supplémentation en thiamine n'a été administrée. Après le diagnostic, une supplémentation en thiamine a été administrée et une amélioration clinique a été observée en 24h.

principale de l'étude FREEDOM-2 (à la fin du cycle 6 de traitement et avec un suivi médian de 15 mois). Dans cette étude, le pourcentage de patients ayant des taux de thiamine faible a été plus important dans le groupe fédératinib par rapport au groupe MTD (20,1 % vs 4,5 % durant toute la période de traitement).

En novembre 2020, une encéphalopathie de Wernicke (EW) a été rapportée chez une patiente avec un taux de thiamine faible et non traité. Cette patiente a eu une confusion, une ataxie et une diplopie durant son 3^{ème} cycle de fédératinib. Cette patiente a par la suite reçu une supplémentation en thiamine menant à une résolution des symptômes et une normalisation du taux de thiamine.

En avril 2021, un amendement au protocole a été effectué afin de rendre obligatoire une prophylaxie par supplémentation en thiamine pour tous les patients avant de commencer le traitement. Aucun nouveau cas d'EW n'a été rapporté au cours de l'étude.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

INREBIC (fédératinib) s'administre par voie orale sous forme de gélules.

Comme indiqué dans le RCP, plusieurs examens sont réalisés avant l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement par INREBIC (fédératinib), notamment le taux de thiamine et le statut nutritionnel (cf. rubrique 4.4. du 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.

D'autres examens de surveillance sont nécessaires avant le début du traitement et périodiquement au cours du traitement (fonction hépatique, fonction rénale, numération de la formule sanguine, évaluation cardiaque...). Pour plus de détails, se référer à la rubrique 4.4 du RCP.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT04446650	Phase I/II L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du fédératinib chez des 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

4. Discussion

INREBIC (fédératinib) a démontré sa supériorité par rapport au « meilleur traitement disponible (MTD) », en termes de taux de réponse $\geq 35\%$, critère de jugement principal, avec une différence statistiquement significative de 29,6 % entre les deux groupes, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion ($IC_{95\%} = [19,9 ; 39,4]$, $p < 0,0001$, population ITT).

INREBIC (fédratinib) a également démontré sa supériorité en termes des deux critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- taux de réponse aux symptômes : 34,1 % des patients du groupe fédratinib vs 16,9 % des patients du groupe MTD ont obtenu une réduction ≥ 50 % du score TSS, soit une différence statistiquement significative de 17,1 % entre les deux groupes, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion ($IC_{95\%} = [4,8 ; 29,4]$, $p = 0,0033$, population ITT).
- taux de réponse splénique ≥ 25 % : 47,0 % des patients du groupe fédratinib vs 13,4 % des patients du groupe MTD ont obtenu une réduction ≥ 25 % du volume splénique, soit une différence statistiquement significative de 33,5 % entre les deux groupes, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion ($IC_{95\%} = [21,9 ; 45,1]$; $p < 0,0001$).

Cependant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de données robustes sur la survie globale et la survie sans progression,
- l'absence de données comparatives d'efficacité et de tolérance à long terme du fait switch autorisé dans l'étude,
- le pourcentage très important de patients du groupe MTD qui continuaient de recevoir le ruxolitinib (77,6 %) malgré le manque d'efficacité ou l'intolérance de ce dernier (comme précisé dans les critères d'inclusion),
- le 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, nécessitant une surveillance avant et pendant le traitement par INREBIC (fédratinib),
- l'absence d'une comparaison au moméloténib compte-tenu d'un développement concomitant.

Il persiste des limites en termes de transposabilité des résultats (transposabilité de la population d'inclusion, incertitude sur la durée de l'effet, incertitude sur la toxicité).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire d'INREBIC (fédratinib) sur la morbidité et sur la qualité de vie reste à démontrer. L'impact supplémentaire sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients ayant été traités par le ruxolitinib, INREBIC (fédratinib) reste une option 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 thrombocythémie essentielle. Il persiste cependant, des incertitudes sur son apport dans ce contexte du fait 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, le RCP mentionne l'importance d'évaluer puis de surveiller le taux de thiamine avant de commencer le traitement par fédratinib puis périodiquement pendant le traitement. Comme précisé dans

le RCP, toute modification de l'état mental notamment une confusion mentale ou une atteinte de la mémoire doit éveiller une suspicion d'encéphalopathie potentielle, y compris d'une encéphalopathie de Wernicke, et donner lieu à une évaluation complète, incluant un examen neurologique, un dosage des taux de thiamine ainsi que des examens d'imagerie (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

La place d'INREBIC (fédratinib) par rapport à OMMJARA (momélotinib) ne peut être déterminée en l'absence de donnée comparative.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les traitements décrits au paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste modéré compte-tenu :
 - d'une supériorité démontrée par rapport au « meilleur traitement standard » en termes de réduction du volume splénique et de taux de réponse aux symptômes,
 - de son profil de tolérance marqué notamment par le risque de survenue d'encéphalopathie de Wernicke,
 - de l'absence de données de tolérance à long terme.
- INREBIC (fédratinib) reste une option de traitement dans un contexte de besoin médical important chez les patients précédemment traités par ruxolitinib.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - INREBIC (fédratinib) pourrait apporter une réponse au besoin en raison de la supériorité démontrée par rapport au « meilleur traitement standard » en termes de réduction du volume splénique et de taux de réponse aux symptômes, mais dont l'impact sur la morbidité et sur la qualité de vie reste à démontrer, en raison des limites en termes de transposabilité des résultats et le risque de survenue d'encéphalopathie de Wernicke. L'impact sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré.
 - 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) 100 mg, gélule, reste 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 thrombocythémie essentielle qui ont été traités par ruxolitinib.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'INREBIC (fédratinib) 100 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre de la réévaluation et à la posologie de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une démonstration d'une supériorité de fédratinib par rapport au « meilleur traitement disponible » (MTD) chez des patients précédemment traités par ruxolitinib, en termes de réduction ≥ 35 % du volume splénique dans l'étude FREEDOM-2, avec une différence statistiquement significative de 29,6 % ($IC_{95\%} = [19,9 ; 39,4]$, $p < 0,0001$, population ITT) entre les deux groupes, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion,
- d'une démonstration d'une supériorité de fédratinib par rapport au MTD chez des patients précédemment traités par ruxolitinib, sur le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes selon le questionnaire MFSAF, à la fin du cycle 6 par rapport à l'inclusion, avec une différence statistiquement significative de 17,1 % ($IC_{95\%} = [4,8 ; 29,4]$, $p = 0,0033$, population ITT) entre les deux groupes,

mais :

- 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, nécessitant une surveillance avant et pendant le traitement par INREBIC (fédratinib),
- de l'absence de donnée de tolérance à long terme,
- de l'impossibilité de déterminer la place d'INREBIC (fédratinib) par rapport à OMJJARA (momélotinib),

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 à une thrombocythémie essentielle, chez les patients qui ont été traités par ruxolitinib.

5.5 Population cible

La population cible d'INREBIC (fédratinib) correspond aux patients adultes ayant une splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle, qui ont été traités par ruxolitinib.

La population cible d'INREBIC (fédratinib) n'est pas modifiée par les nouvelles données. Pour rappel, selon l'avis de la Commission de la Transparence du 15/12/2021¹ concernant INREBIC (fédratinib), la

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

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.