

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JAKAVI (ruxolitinib), inhibiteur de protéine kinase

Progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de la myélofibrose.

L'essentiel

- ▶ Depuis 2012, JAKAVI a une AMM en monothérapie dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle.
- ▶ Son efficacité a été établie sur la réduction du volume splénique et sur la symptomatologie qui en découle.
- ▶ Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation : JAKAVI apporte un progrès modéré dans son indication.

Stratégie thérapeutique

- Le seul traitement curatif de la myélofibrose est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour la majorité des patients, en raison de leur âge avancé, de l'absence de donneur compatible et/ou de maladies concomitantes, l'allogreffe avec un conditionnement myéloablatif n'est pas une option envisageable.
- Le traitement médicamenteux vise à améliorer les symptômes (constitutionnels ou directement associés à la splénomégalie) et à corriger les anomalies de l'hématopoïèse. Il fait appel notamment aux corticoïdes, à l'hydroxyurée, au thalidomide et aux agents stimulants de l'érythropoïèse. La splénectomie est à envisager en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénies (hypersplénisme), après échec des traitements médicamenteux.
- La radiothérapie splénique est efficace dans les formes sans hématopoïèse extra-médullaire hépatosplénique mais a un impact limité sur le contrôle de la symptomatologie liée à la splénomégalie et l'hépatomégalie.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

JAKAVI doit être proposé aux seuls patients symptomatiques notamment en cas de splénomégalie importante et réfractaire. L'accroissement des besoins transfusionnels qu'il peut entraîner doit être pris en compte.

Données cliniques

- En 2013, les données d'efficacité et de tolérance du ruxolitinib étaient issues de deux études randomisées l'une (COMFORT I) en double aveugle versus placebo et l'autre (COMFORT II) en ouvert versus meilleur traitement disponible. Ces études ont inclus un total de 528 patients dont 301 patients ont été traités par JAKAVI administré par voie orale à la dose de 15 mg ou 20 mg, deux fois par jour. Le suivi médian était de 102 semaines pour l'étude COMFORT I et de 112 semaines pour l'étude COMFORT II.
La réduction du volume de la rate $\geq 35\%$ à 24 semaines (critère de jugement principal dans l'étude COMFORT I et secondaire dans COMFORT II) a été observée chez environ un tiers des patients traités par JAKAVI (de 31,9 à 41,9% selon l'étude). Dans les groupes comparateurs, le résultat sur ce critère était proche de 0% (0% dans le groupe MTD et à 0,7% dans le groupe placebo).
Dans l'étude COMFORT I, le pourcentage de patients ayant eu une réduction $\geq 50\%$ du score total de symptômes a été plus élevé dans le groupe JAKAVI que dans le groupe placebo (45,9% vs 5,3%). Les scores de qualité de vie ont été en faveur de JAKAVI à l'exception du score cognitif non différent entre les deux groupes.
La survie globale n'a pas différé entre JAKAVI et placebo (8,4% vs 15,6%) ni entre JAKAVI et le meilleur traitement disponible (4% vs 5%).
Le besoin transfusionnel en culots érythrocytaires a été plus élevé avec JAKAVI qu'avec placebo (60,6% vs 37,7%) ou meilleur traitement disponible (53,4% vs 41,1%).

La survie sans progression évaluée dans une étude (COMFORT II) n'a pas différé entre le groupe JAKAVI et le groupe comparateur.

- Les principales toxicités de JAKAVI observées dans ces études ont été hématologiques (anémie grade 3 ou 4 : 45,2% dans le groupe JAKAVI versus 19,2% dans le groupe placebo et thrombopénie : 12,9% versus 1,3% sous placebo).
- L'analyse des données actualisées de ces deux études avec un recul de 3,5 ans est limitée du fait qu'à cette date d'analyse environ la moitié des patients de chacun des groupes comparateurs des deux études a été traité par ruxolitinib dans le cadre du cross-over.
- Les données de tolérance disponibles n'ont pas fait état d'un nouveau signal.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JAKAVI reste 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.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge en ville et à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 juillet 2016 (CT-14600)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».