

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 janvier 2013

JAKAVI 5 mg, comprimé

Flacon de 60 comprimés (CIP : 2246225)

JAKAVI 15 mg, comprimé

Flacon de 60 comprimés (CIP : 2246231)

JAKAVI 20 mg, comprimé

Flacon de 60 comprimés (CIP : 2246248)

Laboratoire NOVARTIS S.A.S.

DCI	Ruxolitinib
Code ATC (année)	L01XE18 (antinéoplasique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 ».

SMR	Le service médical rendu par JAKAVI est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Compte tenu d'une efficacité établie sur la réduction du volume splénique et de la symptomatologie qui en découle, la Commission considère que JAKAVI apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle.
Place dans la stratégie thérapeutique	JAKAVI constitue la première thérapie ciblée de la voie JAK/STAT dont la dérégulation participe à 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. Il doit être proposé aux seuls patients symptomatiques notamment en cas de splénomégalie importante et réfractaire. L'accroissement des besoins transfusionnels qu'il entraîne doit être pris en compte.
Recommandation de la Commission	La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours dans l'indication de l'AMM actuelle.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	23/08/2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Listes I Prescription hospitalière, nécessitant une surveillance (particulière) réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie de sang médicament orphelin 336 ATU (nominatives et de cohorte) ont été octroyées avant la date de l'AMM dans la même indication.

Classification ATC	2012	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres anti néoplasiques
	L01XE	Inhibiteurs de protéines kinases
	L01XE18	ruxolitinib

02 CONTEXTE

La splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose primitive avec métaplasie myéloïde) est un syndrome myéloprolifératif dont l'incidence annuelle est de 0,5 à 1,5 cas pour 100 000. L'âge au moment du diagnostic est d'environ 60 ans. Les manifestations cliniques dépendent du type de cellules sanguines affectées ; elles peuvent inclure une anémie, une pâleur, une splénomégalie, un état hypermétabolique, des pétéchies, des ecchymoses, des saignements, une lymphadénopathie, une hépatomégalie et une hypertension portale¹.

Une hyperactivation constitutive de la voie JAK/STAT est l'événement initiateur de cette maladie. La mutation JAK2V617F est présente dans 60% des cas.

A partir du diagnostic la médiane de survie globale est de 2 à 11 ans, et n'est plus que de 27 mois chez un patient dit de "haut-risque".

Les traitements disponibles tels l'hydroxyurée et le thalidomide ont une efficacité établie sur l'amélioration des symptômes, mais ces données sont issues d'études anciennes de niveau de preuve non optimal. Ils n'ont pas une action spécifique sur les mutations notamment celle de JAK2V617F.

JAKAVI est le seul inhibiteur de la voie JAK/STAT à avoir l'AMM dans le traitement de la splénomégalie myéloïde.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« 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. »

¹ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=824.0&lng=FR

04 POSOLOGIE

« Dose initiale

La dose initiale recommandée de Jakavi est de 15 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³ et de 20 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 200 000/mm³.

Il n'existe que des données limitées pour recommander une dose initiale chez les patients dont le taux de plaquettes est compris entre 50 000/mm³ et ≤ 100 000/mm³. La dose initiale maximale recommandée chez ces patients est de 5 mg deux fois par jour et les modifications posologiques doivent être faites avec prudence.

Modifications de la dose

La dose peut être modifiée en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Le traitement doit être interrompu lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³ ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm³. Après récupération des taux de plaquettes et de neutrophiles au dessus de ces seuils, le traitement peut être repris à la dose de 5 mg deux fois par jour, et la dose augmentée progressivement en surveillant étroitement l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire.

Des diminutions de la dose doivent être envisagées si le taux de plaquettes diminue en dessous de 100 000/mm³, afin d'éviter des interruptions du traitement en raison d'une thrombopénie.

Si l'efficacité est considérée comme insuffisante et que les taux de plaquettes et de neutrophiles sont adéquats, la dose peut être augmentée par paliers de 5 mg deux fois par jour au maximum.

La dose initiale ne doit pas être augmentée durant les quatre premières semaines de traitement et par la suite, les augmentations de doses doivent se faire à intervalles de temps d'au moins 2 semaines.

La dose maximale de Jakavi est de 25 mg deux fois par jour.

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire de JAKAVI doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour.

Arrêt du traitement

Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice/risque reste positif. En revanche, le traitement doit être arrêté après 6 mois en l'absence de réduction de la taille de la rate ou d'amélioration des symptômes depuis l'instauration du traitement.

Il est recommandé que, pour les patients ayant démontré un certain degré d'amélioration clinique, le traitement par ruxolitinib soit interrompu s'ils conservent une taille de rate supérieure à 40 % par rapport à la taille initiale (à peu près équivalent à une augmentation de 25 % du volume de la rate) et s'ils n'ont plus d'amélioration tangible des symptômes liés à la maladie. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Dans cette indication, seule l'hydroxyurée dispose d'une AMM et le thalidomide bénéficie d'une procédure dérogatoire de prise en charge. Leur usage est fondé sur la pratique ainsi que des données d'études anciennes de faible niveau de démonstration.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux pertinent ayant démontré avec un niveau de preuve optimal son efficacité.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
UE	Non	
Etats-Unis*	oui	Jakafi is a kinase inhibitor indicated for treatment of patients with intermediate or high-risk myelofibrosis, including primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis.

*(nom de spécialité = JAKAFI)

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte deux études pivots COMFORT I (INCB 18424-351) et COMFORT II (CINC424A2352).

07.1 Efficacité

Etude COMFORT I

Etude contrôlée randomisée (1 :1) en double aveugle versus placebo, menée chez 309 patients atteints d'une myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez (PV) ou une thrombocytémie essentielle (TE), réfractaires ou non candidats au meilleur traitement disponible.

Le critère principal de jugement principal était le pourcentage de patients obtenant à la semaine 24 une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate par rapport à l'inclusion, mesurée par revue indépendante centralisée des IRM ou TDM.

Les principaux critères secondaires étaient :

- la durée du maintien d'une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate, définie comme le délai entre la date de la première réponse et la date où la réduction du volume de la rate n'est plus $\geq 35\%$ et où la rate a augmenté d'un volume $\geq 25\%$ par rapport au nadir (% le plus bas observé),
- la survie globale,
- le pourcentage de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du score total des symptômes à la semaine 24, évalué à l'aide du carnet patient *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF v2.0 modifiée),
- l'évolution du score total des symptômes à la semaine 24, évalué à l'aide du carnet patient (MFSAF v2.0 modifiée).

Les traitements à l'étude étaient :

- groupe 1 : JAKAVI (ruxolitinib) 15 ou 20 mg 2 fois par jour
- groupe 2 : placebo

Choix de la dose

JAKAVI était administré par voie orale à la dose de 15 mg ou 20 mg, deux fois par jour en une prise, selon la numération plaquettaire :

- les patients ayant une numération plaquettaire $> 200\ 000/\mu\text{L}$ commençaient à 20 mg, deux fois par jour,
- les patients ayant une numération plaquettaire $> 100\ 000/\mu\text{L}$ ou $\leq 200\ 000/\mu\text{L}$ commençaient à 15 mg, deux fois par jour.

Principaux critères d'inclusion :

- patients âgés ≥ 18 ans
- atteints d'une myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle et qui présentaient une indication de traitement attestée par au moins l'un des 3 critères suivants :
 - un score pronostique IPSS² élevé,
 - un score pronostique IPSS intermédiaire-2 et une rate palpable avec un débord costal ≥ 10 cm,

² Le système de score pronostique IPSS tient compte des facteurs suivants :

- anémie (Hb < 10 g/dL),
- leucocytose (< 4 ou > 30 G/L),
- âge > 65 ans,
- présence de signes généraux,
- présence de blastes.

Ce score compte 4 catégories dont le plus mauvais pronostic ≥ 3 facteurs

- un score pronostique IPSS intermédiaire-2 et une symptomatologie conséquente
- et réfractaires, intolérants ou non candidats aux autres traitements disponibles
- quel que soit le statut mutationnel JAK2-V617F
- avec une espérance de vie \geq 6 mois.

Résultats :

Un total de 309 patients a été inclus. L'âge médian des patients était de 66 ans dans le groupe JAKAVI et de 70 ans dans le groupe placebo.

La moitié des patients avait une myélofibrose primitive (49,8%), un tiers post PV (31,4%) et environ 1/5 une myélofibrose post TE (18,4%). Près de deux tiers des patients avaient un score pronostique IPSS élevé.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques	JAKAVI (n=155)	Placebo (n=154)
Age médian (années)	66 (43-91)	70 (40-86)
Sexe (% d'hommes)	51,0	57,1
Type de myélofibrose (% de patients) <ul style="list-style-type: none"> • Myélofibrose primitive • Myélofibrose secondaire post-PV • Myélofibrose secondaire post-TE 	45,2 32,3 22,6	54,5 30,5 14,3
Score IPSS (% de patients) <ul style="list-style-type: none"> • Risque élevé • Risque intermédiaire-2 	58,1 41,3	64,3 35,1
% de patients ayant reçu de l'hydroxyurée	67,1	56,5
Taux médian de plaquettes ($\times 10^9/L$)	262 (81-984)	238 (100-887)
Taux médian d'hémoglobine (g/dL)	10,5 (6,6-17,0)	10,5 (3,5-17,3)
Taille médiane de la rate à la palpation (cm)	16 (0-33)	16 (5-34)
Volume splénique médian (cm ³)	2598 (478-7462)	2566 (521-8881)
% de patients avec une mutation JAK2 V617F	72,9	79,9

Après un suivi médian de 32 semaines, 87,1% des patients du groupe JAKAVI et 51,7% des patients du groupe placebo prenaient toujours leur traitement.

Critère principal : % patients avec réduction du volume splénique \geq 35 %

En lecture indépendante centralisée, le pourcentage de patients avec réduction du volume de la rate \geq 35 % a été plus élevé dans le groupe JAKAVI que dans le groupe placebo : 41,9% versus 0,7% à 24 semaines ($p < 0,0001$).

Tableau 2 : Pourcentage de patients avec réduction du volume splénique $\geq 35\%$

Etude COMFORT I	Ruxolitinib N=155	Placebo N=154
Patients avec réduction volume de la rate $\geq 35\%$ à 24S, n(%)	65 (41,9)	1 (0,7)
95% IC	(34,1 - 50,1)	(0,0 - 3,6)
Valeur p ¹	< 0,0001	

¹Valeur de p calculée avec un test exact de Fischer

A 24 semaines, une réduction du volume de la rate, en médiane de 33% et en moyenne de 31,6%, a été observée chez les patients traités par JAKAVI. Dans le groupe placebo, une augmentation moyenne du volume de la rate de 8,1% a été notée.

Critères secondaires

- durée médiane de réponse

A la date d'analyse, la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte. Une mise à jour des données fait état d'une durée médiane de réponse de 48 semaines.

- survie globale

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la survie globale lors de l'analyse principale.

D'autres analyses de la survie globale non prévues au protocole ont été réalisées dans le cadre du suivi notamment à 51 semaines lors d'une analyse de tolérance : 13 patients sur 155 (8,4%) sont décédés dans le groupe JAKAVI et 24 patients sur 154 (15,6%) dans le groupe placebo. Du fait de leur nature exploratoire, elles ne seront pas prises en compte.

- amélioration de la symptomatologie

Le pourcentage de patients ayant présenté une réduction $\geq 50\%$ du score total de symptômes a été plus élevé dans le groupe JAKAVI (45,9%) que dans le groupe placebo (5,3%).

Parmi les patients dont les données à l'inclusion et à S24 étaient disponibles (131 patients du groupe JAKAVI et 105 patients du groupe placebo), la modification du score total des symptômes a été de : -8,6 points dans le groupe JAKAVI (valeur à l'inclusion : +18) versus +3,2 dans le groupe placebo (valeur à l'inclusion : +16,5).

La qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 a montré une amélioration des scores en faveur du groupe JAKAVI à l'exception du score cognitif qui n'a pas différé entre les deux groupes.

- Mutation JAK2V617F

A l'inclusion, le pourcentage de patients présentant la mutation JAK2V617F était comparable dans les groupes JAKAVI (72,9%) et placebo (79,9%).

A la semaine 24, la réduction moyenne de cette mutation a été de -10,9% (n=101) dans le groupe JAKAVI versus une augmentation de + 3,5% (n=90 ; p=0,02) dans le groupe placebo.

Les arrêts de traitement pour progression de la maladie dans le groupe placebo ont entraîné un changement (cross over) vers le groupe recevant JAKAVI chez 36 patients (23,8%).

Etude COMFORT II

Etude de phase III randomisée (2:1) ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance de JAKAVI versus le meilleur traitement disponible (MTD) chez des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez (PV) ou une thrombocytémie essentielle (TE).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients obtenant à la semaine 48 une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate par rapport à l'inclusion, mesurée par revue indépendante centralisée des IRM ou TDM.

Les principaux objectifs secondaires ont été :

- le pourcentage de patients présentant une réduction du volume splénique $\geq 35\%$ à 24 semaines
- la durée du maintien d'une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate, entre la date de la première réponse et la date où la réduction du volume de la rate n'est plus $\geq 35\%$ et où la rate a augmenté d'un volume $\geq 25\%$ par rapport au nadir,
- le délai d'obtention d'une première réduction du volume splénique $\geq 35\%$
- la survie sans progression de la maladie, définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression (une augmentation d'au moins 25% du volume de la rate par rapport au nadir sous traitement, une splénectomie, une irradiation splénique, une transformation leucémique) ou décès quelle qu'en soit la cause
- la survie sans leucémie
- la survie globale
- le score de qualité de vie évalué à l'aide des échelles EORTC QLQ-30 et FACT-Lym.

Résultats :

Un total de 219 patients a été inclus : 146 dans le groupe JAKAVI et 73 patients dans le groupe MTD. L'âge médian des patients était de 65 ans.

La majorité des patients (88,7% dans le groupe JAKAVI et 80,5% dans le groupe comparateur) avait un état général conservé (score ECOG 0 ou 1).

Environ la moitié des patients avait une myélofibrose primitive (53%), un tiers post PV (31%) et moins d'1/5 une myélofibrose post TE (16%). Un score pronostique IPSS élevé était retrouvé chez 60% des patients.

L'administration antérieure d'hydroxyurée avait été plus fréquente dans le groupe JAKAVI (75,3%) que dans le groupe comparateur (68,5%) où les besoins transfusionnels en culots globulaires étaient plus élevés (43,8%) comparé au groupe JAKAVI (32,2%).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques		JAKAVI (n=146)	MTD (n=73)
Médiane d'âge (années)		67 (35-83)	66 (35-85)
Sexe (% d'hommes)		57	58
Score IPSS (% de patients)	Risque intermédiaire-2	40	40
	Risque élevé	60	59
	Non déterminé	0	1
Score ECOG (%)	0	40	36
	1	53	51
	2	7	12
	3	1	1
Type de myélofibrose (%)	Myélofibrose primitive	53	53
	Myélofibrose secondaire post-PV	33	27
	Myélofibrose secondaire post-TE	14	19
Traitements antérieurs de la MF (%)		76	73
Hydroxyurée		75	68
Radiothérapie		0	5
Longueur médiane de la rate à la palpation (cm)*		14 (5-30)	15 (5-37)
volume splénique médian (cm ³) **		2408 (451-7766)	2318 (728-7701)
Présence de symptômes constitutionnels (%)		69	63
Hémoglobine < 10 g/dL (%)		45	52
Taux médian de neutrophiles (x10 ⁹ /L)		11,3	9,4
Taux médian de plaquettes (x10 ⁹ /L)		244	228
Antécédents de taux de leucocytes > 25x10 ⁹ /L (%)		38	36
Blastes circulants ≥ 1% (%)		76	74
% de patients avec une mutation JAK2 V617F à l'inclusion (%)	Positif	75	67
	Négatif	24	27
	Indéterminé	1	6

*longueur médiane de la rate à la palpation (cm) : environ 8 cm

** volume splénique médian (cm³) normal entre 150 et 200 cm³

En lecture indépendante centralisée, le pourcentage de patients avec réduction du volume de la rate ≥ 35 % à 48 semaines (critère principal) a été plus élevé dans le groupe JAKAVI que dans le groupe placebo : 28,5% versus 0% (p< 0,0001).

Tableau 4 : Pourcentage de patients avec réduction du volume splénique \geq 35%

Etude COMFORT II	JAKAVI N=144	MTD N=72
Patients avec réduction volume splénique \geq 35% à 48 semaines	41 (28,5%)	0 (0%)
95% IC	(21,3 – 36,6)	(0,0 – 5,0)
Valeur p ¹	< 0,0001	

¹ valeur de p calculée avec un test exact de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) car la proportion de patients du groupe MTD avec une réduction du volume splénique \geq 35% était < 4%.

Résultats sur les critères secondaires :

- réduction du volume de la rate \geq 35% à 24 semaines

A 24 semaines, une réduction du volume de la rate \geq 35% a été observée chez 31,9% des patients du groupe JAKAVI versus 0% dans le groupe comparateur.

-délai jusqu'à obtention de la 1^{ère} réponse

Le délai médian de réponse (1^{ère} réduction du volume splénique \geq 35%) a été de 12,29 semaines dans le groupe JAKAVI ; un seul patient du MTD a obtenu une réponse, dans un délai de 15,43 semaines.

La comparaison entre les deux groupes de traitement n'a pas été possible, un seul patient du groupe MTD ayant présenté une réduction du volume de la rate \geq 35%.

- survie sans progression

La progression était définie comme une augmentation d'au moins 25% du volume de la rate par rapport au nadir sous traitement, une splénectomie, une irradiation splénique, une transformation leucémique ou le décès.

La survie sans progression estimée à 48 semaines a été similaire dans les deux groupes : 0,81 dans le groupe JAKAVI (95% IC ; 0,67 – 0,82) et 0,73 dans le groupe MTD (95% IC ; 0,60 – 0,83).

L'événement de progression le plus fréquemment observé était une augmentation du volume de la rate de 25% par rapport au nadir : 40 patients (27,4%) du groupe JAKAVI et 13 patients (17,8%) du groupe MTD.

- la survie sans leucémie

Aucune différence n'a été observée en termes de transformation vers une leucémie entre les deux groupes.

- survie globale

A la date de l'analyse prévue par le protocole (48 semaines), il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la survie globale. Peu d'événements ont été enregistrés dans les deux groupes :

6 (4%) décès sont survenus dans groupe JAKAVI versus 4 (5%) dans le groupe MTD (HR=0,7 ; 95% IC : 0,20 – 2,49).

D'autres analyses sur la survie globale non prévues au protocole ont été réalisées dans le cadre du suivi notamment à 112 semaines. Du fait de leur nature exploratoire, elles ne seront pas prises en compte.

- mutation JAK2V617F

Comparativement au groupe MTD, les patients du groupe JAKAVI ont présenté à 24 et 48 semaines une réduction de la charge allélique JAK2V617F (exprimée en pourcentage = quantité d'allèles mutés V617F sur quantité d'allèles normaux).

Une réduction médiane absolue de -7% (n=60) à S48 a été observée chez les patients traités par JAKAVI tandis qu'une stabilisation de la charge allélique JAK2V617F 0% (n=22) a été notée dans le groupe comparateur.

- qualité de vie

Le caractère ouvert de l'essai ne permet pas de tirer des conclusions fiables sur l'évaluation de la qualité de vie.

Dans l'étude versus placebo, 60,6% des patients traités par JAKAVI et 37,7% des patients sous placebo ont reçu des transfusions de globules rouges pendant le traitement. Ce pourcentage a été de 53,4% dans le groupe JAKAVI versus 41,1% dans l'étude versus « meilleur traitement disponible ».

07.2 Tolérance/Effets indésirables

Près de 60% des patients dans les deux études pivot ont eu des réductions de dose et près de 30% avaient des interruptions de dose [la thrombopénie (35%) et l'anémie (5%) ont été les principales causes]. Il y a eu un faible pourcentage d'arrêts en raison d'effets indésirables (10,3% des patients du groupe JAKAVI vs 9,3% dans le groupe placebo pour la première étude et 8,2% vs 5,5% dans le groupe MTD dans la seconde étude).

La fréquence globale des effets indésirables graves a été similaire entre les groupes de traitement des deux études pivots, autour de 30%.

Dans l'étude versus placebo (COMFORT I), la fréquence de l'anémie de grade 3 ou 4 a été de 45,2% dans le groupe JAKAVI versus 19,2% dans le groupe placebo et celle de la thrombopénie de 12,9% versus 1,3% sous placebo. L'incidence des infections a été de 38,1% dans le groupe JAKAVI versus 41,7% dans le groupe placebo et de 63,7% versus 42,5% dans le groupe MTD dans l'étude COMFORT II. La fréquence poolée des infections sous JAKAVI a été de 50,5% ; la fréquence des infections de grades 3 et 4 a été similaire entre JAKAVI et les groupes placebo et MTD.

07.3 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de JAKAVI (ruxolitinib) dans le traitement de la myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle sont 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 (MTD). 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.

La réduction du volume de la rate $\geq 35\%$ à 24 semaines (critère 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 TMD et à 0,7% dans le groupe placebo).

La durée de la réponse était un critère secondaire dans les deux études. Dans l'étude COMFORT I, la durée médiane de la réponse a été de 48 semaines et non atteinte dans l'étude COMFORT II.

Dans COMFORT I chez les patients JAK2 positive (72,9% et 79,9% respectivement dans les groupes JAKAVI et placebo), la réduction moyenne de cette mutation à la semaine 24, a été plus importante avec JAKAVI qu'avec placebo (-10,9% vs + 3,5% ; $p=0,02$)

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 différencié entre JAKAVI et placebo (8,4% vs 15,6%) ni entre JAKAVI et MTD (4% vs 5%)

Le besoin en culots érythrocytaire a été plus élevé avec JAKAVI qu'avec placebo (60,6% vs 37,7%) ou MTD (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.

Le besoin transfusionnel en culots érythrocytaire a été plus élevé dans chacun des groupes JAKAVI dans les deux études (de 53,4% à 60,6% versus 37,7% à 41,1% selon les sous groupes comparés de l'étude).

Le recul dans le temps des données disponibles est limité. Néanmoins, les principales toxicités de JAKAVI observées dans les études pivots 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).

07.4 Programme d'études

A la demande de l'EMA, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le suivi des données d'efficacité et de tolérance des phases d'extension des études INCB 18424-351 (COMFORT I) et INC424A2352 (COMFORT II) incluant des données sur les critères d'évaluation corrélés au temps (survie globale, survie sans progression, survie sans leucémie). Il est prévu que ces données soient annuellement déposées à l'EMA.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{3 4}

Actuellement, la seule option curative 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 pathologies concomitantes, l'allogreffe avec un conditionnement myéloablatif n'est pas une option envisageable.

Le traitement médicamenteux vise à améliorer les symptômes - soit constitutionnels, soit directement associés à la splénomégalie - et/ou 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.

JAKAVI constitue la première thérapie ciblée de la voie JAK/STAT dont la dérégulation participe à 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.

Il 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.

³ Ayalew Tefferi, Jorge Cortes, Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Deborah Thomas, Terra L. Lasho, William J. Hogan, Mark R. Litzow, Jacob B. Allred, Dan Jones, Catriona Byrne, Jerome B. Zeldis, Rhett P. Ketterling, Rebecca F. McClure, Francis Giles, and Hagop M. Kantarjian. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108:1158-1164;

⁴ Ruben A. Mesa, Giovanni Barosi, Francisco Cervantes, John T. Reilly, Ayalew Tefferi. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Disease overview and non-transplant treatment options. *Best Practice & Research Clinical Hematology*. Vol. 19 No 3, pp. 495-517, 2006;

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique ; le traitement curatif étant l'allogreffe ;
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important ;
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse avec un niveau de preuve optimal ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention ou plus ;

▶ Intérêt de santé publique :

La myélofibrose qu'elle soit primitive ou secondaire à une maladie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle est une maladie grave susceptible d'engager le pronostic vital des patients et d'altérer de façon significative leur qualité de vie. Toutefois, les patients symptomatiques présentant une splénomégalie importante relevant de l'indication de JAKAVI représentent en France, un fardeau de santé publique faible, du fait de leur nombre restreint. L'amélioration de la prise en charge de la myélofibrose constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (2ème Plan national Maladie Rares, 2011-2014).

Au vu des résultats présentés sur la réduction du volume splénique et sur l'amélioration des symptômes (questionnaire MFSAF), il est attendu un impact faible de JAKAVI sur la morbidité des patients traités. Toutefois, l'impact du traitement sur la qualité de vie est difficilement évaluable en raison :

- du caractère ouvert de l'essai COMFORT II, du doute sur le réel maintien de l'aveugle de COMFORT I en raison d'effets indésirables (thrombocytopenie),
- des besoins transfusionnels accrus,
- et en l'absence de validation du questionnaire EORTC QLQ-C30 dans cette pathologie.

Par ailleurs, à ce stade, le faible nombre d'événements rapportés ne permet pas d'évaluer l'impact du traitement sur la survie globale et sur la transformation vers une leucémie.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante est discutable en raison de l'exclusion des patients candidats à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans l'essai COMFORT II.

Ainsi, la spécialité JAKAVI devrait être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JAKAVI est important 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.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu d'une efficacité établie sur la réduction du volume splénique et de la symptomatologie associée, la Commission considère que JAKAVI apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle.

09.3 Population cible

Selon les données d'Orphanet, l'incidence annuelle de la myélofibrose primitive est de 0,5 à 1,5 cas pour 100 000⁵. JAKAVI 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 thrombocytémie 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 le libellé d'AMM, la population cible de JAKAVI 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 myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle. Ainsi, seuls les patients symptomatiques (splénomégalie ou symptômes associés à la maladie) seront traités par JAKAVI.

Selon l'étude de Cervantes, au moment du diagnostic, les patients se répartissent selon les groupes de risque fondé sur le score pronostique IPSS de la façon suivante⁶ :

- 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 enquête⁷ réalisée pour le laboratoire NOVARTIS (cf description en annexe 1).

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

Au total, la population cible de JAKAVI est estimée à environ 500 patients par an.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

⁵ Site internet Orphanet http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=824. Consulté le 27/11/2012

⁶ Cervantes F et Al. (2009) New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 113 (13):2895-2901

⁷ Etude de marché STETHOS non publiée. Résultats Profils patients atteints de myélofibrose

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours dans l'indication AMM actuelle.

► Conditionnements

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

► Taux de remboursement proposé : 100%

ANNEXE 1

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.