

Décision n° 2022.0110/DC/SEM du 31 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité JAKAVI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 31 mars 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS pour la spécialité JAKAVI reçue le 21 octobre 2021 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 29 octobre 2021 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 17 novembre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 novembre 2021 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 12 janvier 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 26 janvier 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 15 février 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 23 mars 2022,

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament JAKAVI, dans l'indication « traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ».

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est une complication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) indiquée dans de nombreuses hémopathies. En France, en 2020, 1 857 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches. La GVH chronique survient chez 30 à 50% des patients au décours d'une allogreffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute. Le pronostic des patients atteints d'une GVH aiguë corticorésistante ou corticodépendante est sombre : la survie à 6 mois a été estimée à 49% et la survie à 2 ans à 17%.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, du fait du faible niveau de preuve des données disponibles pour les alternatives disponibles qui sont utilisées en dehors de leur AMM, dont la

stratégie n'est par ailleurs pas hiérarchisée, et au regard de l'apport démontré de JAKAVI vis-à-vis de certaines de ces molécules dans les études REACH 2 et 3. Ces éléments suggèrent une perte de chance pour les patients à utiliser ces traitements par rapport à l'apport de JAKAVI.

- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car dans l'indication considérée, il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement significatif pour les patients en termes d'efficacité et un mode d'administration simplifié par voie orale. Par ailleurs, le plan de développement reposant sur ces deux études de phase III est adapté. Son profil de tolérance connu est jugé acceptable.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg, comprimés

du laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

dans l'indication « en traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 31 mars 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**ruxolitinib
JAKAVI 5 mg,
comprimés

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 23 mars 2022

1

- Hématologie
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2 Existence de traitements appropriés	7
4.3 Mise en œuvre du traitement	10
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5. Conclusions de la Commission	19
6. Recommandation de la Commission	19
7. Informations administratives et réglementaires	20
8. Annexes	20

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de JAKAVI (ruxolitinib), comprimés dans l'indication « traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases JAK1 et JAK2 impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et des cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès des autorités compétentes. A ce jour, la spécialité JAKAVI (ruxolitinib) ne bénéficie donc pas encore d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée en date du 11/02/2022.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« JAKAVI est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. »

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

- « 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. »
- « Traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée ».

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par JAKAVI ne doit être instauré que par un médecin ayant l'expérience de l'administration de médicaments anticancéreux.

Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par JAKAVI.

L'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être contrôlé toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à stabilisation de la dose de JAKAVI, puis lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

Dose initiale

La dose initiale recommandée de JAKAVI dans la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aigüe et chronique est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale.

Modifications de la dose

La dose peut être modifiée en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Maladie du greffon contre l'hôte

Des diminutions de la dose et des interruptions temporaires du traitement peuvent être nécessaires chez les patients présentant une GvHD avec thrombopénie, neutropénie ou élévation de la bilirubine totale après traitement de soutien standard incluant facteurs de croissance, traitements anti-infectieux et transfusions. Une diminution d'un niveau de dose est recommandée (de 10 mg deux fois par jour à 5mg deux fois par jour ou de 5 mg deux fois par jour à 5mg une fois par jour). Chez les patients qui ne tolèrent pas JAKAVI à une dose de 5 mg une fois par jour, le traitement doit être interrompu. Les recommandations posologiques détaillées sont présentées dans le Tableau 1 (cf. RCP).

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de fluconazole

En cas d'administration concomitante avec des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole) chez des patients atteints de GvHD, la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50%, à administrer deux fois par jour (voir rubrique 4.5 du RCP). L'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200mg par jour doit être évité.

Il est recommandé de surveiller plus fréquemment (par exemple deux fois par semaine) les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à ruxolitinib au cours du traitement par des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min), la dose initiale recommandée chez les patients atteints de GvHD est de 5mg deux fois par jour. Le patient doit être surveillé étroitement au regard de la tolérance et de l'efficacité pendant le traitement par ruxolitinib.

Il n'y a pas de données chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance rénale terminale (IRT).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère non liée à la GvHD, la dose initiale de ruxolitinib doit être diminuée de 50% (voir rubrique 5.2 du RCP).

Chez les patients présentant une GvHD hépatique et une élévation de la bilirubine totale >3 x LSN, les numérations sanguines doivent être surveillées plus fréquemment afin de détecter une toxicité, et une diminution de la dose d'un niveau de dose peut être envisagée.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique supplémentaire n'est recommandée chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques (âgés de 12 ans et plus) présentant une GvHD, la sécurité et l'efficacité de JAKAVI sont soutenues par des preuves issues des études de phase 3 randomisées REACH2 et REACH3. La dose de JAKAVI chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus présentant une GvHD est la même que chez les adultes. La sécurité et l'efficacité de JAKAVI n'ont pas encore été établis chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Arrêt du traitement

En cas de GvHD, une diminution de la dose de JAKAVI peut être envisagée chez les patients présentant une réponse et après avoir arrêté les corticostéroïdes. Une diminution de 50% de la dose de JAKAVI tous les deux mois est recommandée. Si les signes ou les symptômes de GvHD réapparaissent pendant ou après la diminution de la dose de JAKAVI, une ré-augmentation de la dose doit être envisagée.

Mode d'administration

JAKAVI doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'omission d'une dose, le patient ne doit pas prendre une nouvelle dose, mais doit attendre la prochaine dose selon la prescription habituelle. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de JAKAVI (ruxolitinib) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie du greffon contre l'hôte (ou GVH : *graft versus host disease*) est une complication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques indiquée dans de nombreuses hémopathies. En France, en 2020, 1 857 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches¹. Il s'agit d'une activation des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte (receveur). Les lymphocytes T activés du donneur attaquent les cellules présentatrices d'antigène du receveur. Les organes cibles principaux sont la peau, le tube digestif et le foie.

On distingue deux formes principales de GVH : aiguë et chronique. Historiquement, ces deux formes de GVH ont été distinguées selon leur délai de survenue : la GVH aiguë survenant dans les 100 jours suivant la greffe, et la GVH chronique au-delà. Toutefois, cette distinction selon le délai de survenue est aujourd'hui remise en question, avec la distinction des atteintes histologiques (inflammatoires dans la GVH aiguë et fibrosante dans la GVH chronique), l'apparition de symptômes de GVH aiguë survenant au-delà de 100 jours et la possible coexistence de ces deux formes. Ainsi, la conférence de consensus du NIH a proposé que la définition de GVH aiguë ou chronique soit fondée sur le type de manifestations cliniques plutôt que sur le moment de survenue par rapport à la greffe.²

¹ Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. Disponible en ligne : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> (consulté le 11/10/2021)

² Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Décembre 2017. <https://www.sfgm-tc.com/images/GVHc.pdf>

GVH aiguë (GVHa)

Les principaux symptômes de la GVH aiguë sont les éruptions cutanées, les troubles digestifs (diarrhée, douleur abdominale, nausée, vomissement) et les atteintes hépatiques (ictère, hépatite).

La sévérité de la GVH aiguë dépend du nombre d'organes affectés et de l'étendue de l'atteinte. Il existe plusieurs classifications permettant de grader la GVH aiguë de I à IV (classification de Glucksberg) ou de A à D (classification IBMTR).

Le traitement de première ligne de la GVH aiguë repose sur la corticothérapie. La GVH cortico-résistante (ou GVH réfractaire) est définie comme une progression de la GVH aiguë après 3-5 jours de traitement ou l'absence d'amélioration après 5-7 jours de traitement. La GVH cortico-dépendante est définie comme l'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes ou la réapparition de symptômes au cours de la décroissance.

Le pronostic des patients atteints d'une GVH aiguë corticorésistante ou corticodépendante est sombre : la survie à 6 mois a été estimée à 49% et la survie à 2 ans à 17%.

La proportion de GVH aiguës chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut atteindre 50% malgré un traitement immunosuppresseur préventif systématique. Parmi ces patients, la proportion de cortico-résistance est estimée entre 35 et 50%³. Ces formes sont les plus graves, associées à une mortalité élevée.

La GVH aiguë est une maladie grave, d'évolution souvent fatale, et dont l'incidence chez les patients greffés est importante.

GVH chronique (GVHc)

La GVH chronique se produit plus tardivement ; elle peut se produire après une GVHa ou après une période sans symptômes et indépendamment d'un antécédent de GVHa. Elle se distingue de la GVHa par des manifestations cliniques qui peuvent atteindre de nombreux organes (peau, phanères, œil, bouche, organes génitaux, tube digestif, foie, poumon, système musculo-squelettique, moelle osseuse, système immunitaire). Il s'agit d'une complication constituant une des principales causes de décès tardifs.

Les formes les plus fréquentes sont la GVH chronique cutanée, buccale, oculaire, pulmonaire et musculo-articulaire.

La GVH chronique survient chez 30 à 50% des patients dans le décours d'une allogreffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute. La moitié des patients atteints de GVH chronique resteront réfractaires ou dépendants à la corticothérapie qui constitue la première ligne thérapeutique.

La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

³ Malard F et al. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia 2020

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge des **GVH aiguës ou chroniques réfractaires aux corticoïdes** repose sur l'instauration d'un traitement de 2ème ligne qui comprend, selon les recommandations de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, la photophérèse extracorporelle, la transplantation de microbiote fécal, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, la pentostatine, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus ou le vedolizumab. **Cependant, du fait de l'absence de donnée comparative** de bon niveau de preuve entre ces différentes options, aucune hiérarchisation de ces traitements n'est disponible⁴.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de JAKAVI (ruxolitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients âgés de 12 ans et plus dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

⁴ Penack O et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
THYMOGLOBULINE (immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains) <i>Sanofi-Genzyme</i>	Non	Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante	17/01/2007	Important	ASMR V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que l'ANSM ait conclu que l'efficacité et la sécurité de LEUKOTAC (inolimomab) sont fortement présumées dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante ou corticodépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, cette spécialité n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où son autorisation d'accès précoce a été refusée (décision HAS du 16 décembre 2021).

Les spécialités suivantes, bien qu'étant utilisées en hors AMM, sont recommandées par l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, la pentostatine, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus, le vedolizumab et la transplantation de microbiote fécal.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La photophèrese extracorporelle est également mentionnée dans les recommandations de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation*.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à JAKAVI (ruxolitinib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents cités au paragraphe précédent sont recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique (recommandations ESBMT citées précédemment en référence).

– Dans la GVH aigue :

Le faible niveau de preuve des données retrouvées dans la littérature pour le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, le sirolimus, le sérum anti-thymocyte et la photophérèse extracorporelle, ainsi que les données d'efficacité et de tolérance détaillées dans la suite de ce rapport (études REACH 2), mettent en évidence une perte de chance pour les patients à utiliser ces molécules par rapport à l'apport de JAKAVI (ruxolitinib). **Par conséquent, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, le sirolimus, le sérum anti-thymocyte et la photophérèse extracorporelle ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.**

Concernant les autres comparateurs cliniquement pertinents (alemtuzumab, alpha-1 antitrypsine, basiliximab, thérapies cellulaires, daclizumab, inhibiteurs de JAK, pentostatine, vedolizumab et transplantation de microbiote fécal), il n'a pas été retrouvé de donnée permettant de les comparer et de les positionner au regard de l'apport prévisible de JAKAVI (ruxolitinib). Toutefois, la Commission estime, en l'absence de standard de traitement validé pour la prise en charge en 2^{ème} ligne et plus, et compte tenu également du faible niveau de preuve des données issues de la littérature pour ces molécules dans cette indication, que ces autres comparateurs cliniquement pertinents ne sont pas des traitements appropriés.

– Dans la GVH chronique :

Le faible niveau de preuve des données retrouvées dans la littérature pour le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, le sirolimus, la pentostatine et la photophérèse extracorporelle, ainsi que les données d'efficacité et de tolérance détaillées dans la suite de ce rapport (étude REACH 3), mettent également en évidence une perte de chance pour les patients, par rapport à l'apport de JAKAVI (ruxolitinib). **Par conséquent, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, le sirolimus, la pentostatine et la photophérèse extracorporelle ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.**

Concernant les autres comparateurs cliniquement pertinents (alemtuzumab, alpha-1 antitrypsine, basiliximab, thérapies cellulaires, daclizumab, inhibiteurs de JAK, sérum anti-thymocyte, vedolizumab et transplantation de microbiote fécal), il n'a pas été retrouvé de donnée permettant de les comparer et de les positionner au regard de l'apport prévisible de JAKAVI (ruxolitinib). Toutefois, la Commission estime, en l'absence de standard de traitement validé pour la prise en charge en 2^{ème} ligne et plus, et compte tenu également du faible niveau de preuve des données issues de la littérature pour ces molécules dans cette indication, que ces autres comparateurs cliniquement pertinents ne sont pas des traitements appropriés.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 11/02/2022 que l'efficacité et la sécurité de JAKAVI (ruxolitinib), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

JAKAVI (ruxolitinib) représente une nouvelle modalité de prise en charge des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de JAKAVI (ruxolitinib) dans le traitement de la GVH réfractaire ou dépendante aux corticostéroïdes après une allogreffe de cellules souches repose principalement sur trois études :

- deux études en ouvert, multicentriques, de phase III, comparatives versus le meilleur traitement alternatif disponible (l'étude REACH 2 chez les patients atteints de GVH aiguë de grade II à IV et l'étude REACH 3 chez les patients atteints de GVH chronique modérée à sévère)
- une étude de phase II (REACH 1) ouverte, multicentrique, prospective, simple groupe, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques par ruxolitinib chez des patients atteints de GVH aiguë de grade II à IV réfractaire aux stéroïdes. Compte tenu de l'absence de comparaison et du moindre niveau de preuve par rapport aux études REACH 2 et REACH 3, cette étude ne sera pas présentée.

Etude REACH 2 : patients atteints de GVH aiguë grade II à IV corticorésistante

Méthode

L'étude REACH 2 est une étude de phase III, randomisée, multicentrique (117 centres dont 16 français), réalisée en ouvert comparant l'administration du ruxolitinib au meilleur traitement alternatif disponible (*BAT : best available therapy*) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GVH aiguë de grade II à IV réfractaire ou dépendante aux corticoïdes après une allogreffe de cellules souches.

- La corticorésistance était définie par la progression de la GVHa malgré un traitement de 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant au moins 3 jours ou par la persistance sans

amélioration de la GVHa malgré un traitement par corticothérapie systématique à forte dose pendant au moins 7 jours.

- La corticodépendance était définie par la nécessité de majorer la dose de méthylprednisolone à plus de 2 mg/kg/jour (ou dose équivalente de prednisone \geq 2,5 mg/kg/jour) ou l'incapacité de diminution progressive de la dose de méthylprednisolone à $<$ 0,5 mg/kg/jour (ou dose équivalent de prednisone $<$ 0,6 mg/kg/jour) pendant au moins 7 jours.

Les BAT étaient définis par l'investigateur avant la randomisation des patients et incluaient le recours à la photophérèse extracorporelle, au méthotrexate à faible dose, au mycophénolate mofétil, à l'évérolimus, au sirolimus, à l'infliximab, aux globulines anti-thymocytes, aux cellules stromales mésenchymateuses, à l'étanercept.

En plus du traitement de l'étude (ruxolitinib ou BAT), les patients pouvaient recevoir des soins de support de l'allogreffe (ex : médicaments anti-infectieux, vaccins, antibiotiques, transfusions), mais également les traitements de prophylaxie de la GvH aigue initiés avant la randomisation (corticoïdes systémiques, ciclosporine ou tacrolimus et les corticothérapies topiques ou inhalées).

Les patients étaient randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le ruxolitinib (10 mg administré par voie orale, deux fois par jour) ou le BAT et étaient stratifiés selon le stade de la GVH aigue (II, III ou IV).

Le critère de jugement principal a été le taux de réponse global à J28 évalué par l'investigateur selon les critères de réponse standards de Harris 2016 et défini comme une réponse complète (RC) ou partielle (RP) sans nécessité de thérapies systémiques additionnelles pour une progression précoce, une réponse mixte ou une absence de réponse.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a été le taux de réponse global maintenu à 56 jours évalué par l'investigateur et défini comme une réponse complète ou partielle à J28 maintenue de façon complète ou partielle à J56.

Les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha, leur analyse et résultats ne sont qu'exploratoires. Parmi ces critères, il y avait notamment : le taux de réponse global à 14 jours, la durée de réponse chez les patients répondeurs, la dose cumulée de corticostéroïdes à 56 jours, la survie globale, la survie sans événement, la survie sans échec (SSE), la mortalité sans rechute.

Il était permis de diminuer les doses de ruxolitinib à J56 si une réponse était obtenue et un cross-over vers le ruxolitinib était autorisé pour les patients randomisés du groupe BAT afin de recevoir du ruxolitinib entre J28 et S24 s'il n'y avait pas de réponse à J28 ou une perte de réponse et s'ils ne présentaient pas de signes/symptômes de GVH chronique.

Résultats

Au total, 309 patients (population FAS) atteints d'une GvH aiguë corticorésistante de grade II-IV ont été randomisés entre le groupe ruxolitinib (n = 154) et le groupe BAT (n = 155).

Une proportion plus importante de patients a interrompu le traitement dans le groupe BAT (85,2%) que dans le groupe ruxolitinib (72,1%). Les principaux motifs d'interruption ont été l'absence d'efficacité (20,8% pour le groupe ruxolitinib et 43,9% pour le groupe BAT), le décès (16,2% pour le groupe ruxolitinib et 14,2% pour le groupe BAT) et la survenue d'un événement indésirable (16,9% pour le groupe ruxolitinib et 3,2% pour le groupe BAT).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

L'âge médian était de 54 ans (12,0 à 73,0) et 59,2 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients (82,2%) était âgée de 18 à 65 ans et seuls 9 patients (2,9%) étaient âgés de 12 à 18 ans avec un âge médian de 15 ans (12,0 à 16,0).

A l'inclusion, le nombre de patients présentant une GvH aiguë de grade II, III et IV était respectivement de 104 (33,7%), 136 (44,0%) et 62 (20,1%). Le délai médian de passage d'une GvH aiguë à une GvH aiguë corticorésistante était de 10 jours. Près de la moitié des patients (49,4 % dans le groupe ruxolitinib et 49,0% de la groupe BAT) avaient déjà été traités par des stéroïdes associés à des inhibiteurs de la calcineurine.

Les antécédents de GvH aiguë étaient similaires entre les deux groupes de traitement. La majorité des patients présentaient une maladie maligne sous-jacente, principalement une leucémie aiguë myéloïde (LAM) et des syndromes myélodysplasiques (SMD). Les organes les plus fréquemment touchés dans la GvH aiguë dans le groupe ruxolitinib et dans le groupe BAT étaient le tube digestif inférieur (62,3% versus 74,2%) et la peau (60,4% versus 47,7%).

Tous les patients randomisés (n=309, 100%) avaient au moins reçu une corticothérapie (prednisolone, prednisone et méthylprednisolone) comme traitement préalable et la majorité d'entre eux avait reçu une combinaison de stéroïdes et d'autres immunosuppresseurs tels que "stéroïdes + inhibiteurs de la calcineurine (CNI)" (n=152 ; 49,2%) ou "stéroïdes + CNI + autre traitement systémique " (comme prophylaxie et/ou traitement) (n= 106 ; 34,3%).

Parmi les 150 patients du groupe BAT (population de tolérance), la majorité des patients (79,3 %) n'ont reçu qu'un seul BAT après la randomisation. Le plus courant, administré à 27,3% des patients était la photophérese extra-corporelle suivi du mycophénolate mofétil (16,7%), de l'étanercept (14,7%), des globulines anti-thymocyte (13,3%), de l'infliximab (11,3%), des cellules stomales mésenchymateuses (10,0%), du méthotrexate à faible dose (3,3%), du sirolimus (2,0%) et de l'évérolimus (1,3%).

➔ Résultats sur le critère de jugement principal : taux de réponse globale à J28

L'analyse principale a montré un taux de réponse globale à J28 significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe BAT, avec respectivement 62,3% (IC_{95%} : 54,2 ; 70,0) versus 39,4 % (IC_{95%} : 31,6 ; 47,5) des patients en réponse (**odds ratio [OR] : 2,64 ; IC95% : [1,65-4,22] ; p < 0,0001**). La proportion de patients en réponse complète à J28 était également plus élevée dans le groupe ruxolitinib (34,4%) par rapport au groupe BAT (19,4%) (cf. Tableau 1).

Tableau 1 - Etude REACH 2 – Taux de réponse globale à J28 (critère de jugement principal, population FAS, analyse principale, cut-off du 25 juillet 2019)

	RUX (N=154)	BAT (N=155)
Répondeurs		
➔ Réponse complète, n (%)	53 (34,4)	30 (19,4)
➔ Réponse partielle, n (%)	43 (27,9)	31 (20,0)
Taux de réponse globale à J28, n (%) [IC_{95%}]	96 (62,3) [54,2 ; 70,0]	61 (39,4) [31,6 ; 47,5]
OR [IC 95%]	2,64 [1,65 ; 4,22]	
Non répondeurs		
Absence de réponse	7 (4,5)	10 (6,5)
Réponse mixte, n (%)	10 (6,5)	17 (11,0)
Progression de la maladie, n (%)	4 (2,6)	13 (8,4)
Autres*, n (%)	1 (0,6)	7 (4,5)
Inconnue	36 (23,4)	47 (30,3)
➔ Décès, n (%)	15 (9,7)	22 (14,2)
➔ Arrêt précoce, n (%)	17 (11,0)	16 (10,3)

→ Visites manquées, n (%)

4 (2,6)

9 (5,8)

*Patients ayant reçu des traitements systémiques supplémentaires en même temps qu'une RC/PR selon l'évaluation de l'investigateur

Parmi les patients qui ont switché du groupe BAT au groupe ruxolitinib entre le 28ème jour et la semaine 24 (n=49/155 ; 31,6%), le taux de réponse globale à J28 du crossover a été de 67,3 % (IC_{95%} : 52,5 ; 80,1). Près de la moitié des patients (n=23/49 ; 46,9%) était en réponse complète à J28 et 10 patients (20,4%) en réponse partielle.

→ Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse durable à J56

L'analyse principale a montré un taux de réponse durable à J56 (critère de jugement secondaire hiérarchisé) significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe BAT, avec respectivement 39,6% versus 21,9 % des patients en réponse (OR : 2,38 ; IC_{95%} : [1,43-3,94], p = 0,0005) (cf. Tableau 2).

Tableau 2- Étude REACH 2 – Taux de réponse globale confirmée à J56 (critère de jugement secondaire, population FAS, analyse principale, cut-off du 25 juillet 2019)

	RUX (N=154)	BAT (N=155)
Répondeurs		
→ Réponse complète, n (%)	41 (26,6)	25 (16,1)
→ Réponse partielle, n (%)	20 (13,0)	9 (5,8)
Taux de réponse globale à J56, n (%) [IC _{95%}]	61 (39,6) [31,8 ; 47,8]	34 (21,9) [15,7 ; 29,3]
OR [IC 95%]	2,38 [1,43-3,94]	
Non répondeurs		
Absence de réponse	1 (0,6)	1 (0,6)
Réponse mixte, n (%)	5 (3,2)	4 (2,6)
Progression de la maladie, n (%)	0	0
Autres*, n (%)	0	1 (0,6)
Inconnue	29 (18,8)	21 (13,5)
→ Décès, n (%)	7 (4,5)	2 (1,3)
→ Arrêt précoce, n (%)	13 (8,4)	15 (9,7)
→ Visites manquées, n (%)	9 (5,8)	4 (2,6)

*Patients ayant reçu des traitements systémiques supplémentaires en même temps qu'une RC/PR selon l'évaluation de l'investigateur

Parmi les 49 patients de la population crossover, le taux de réponse globale (TRG) confirmée à J56 était de 42,9% (IC_{95%} : 28,8 ; 57,8), similaire au TRG du groupe ruxolitinib de la population FAS (39,6%). Parmi ces patients, 38,8% (n=19/49) était en réponse complète et 4,1% (n=2/49) en réponse partielle.

→ Résultats sur les critères de jugement exploratoires

L'analyse exploratoire sur la survie globale (date de cut-off : 06/01/2020) a montré une médiane de survie globale dans le groupe ruxolitinib de 10,71 mois versus 5,82 mois dans le groupe BAT.

La médiane de survie sans échec (SSE) de traitement, dont l'analyse était également exploratoire, était de 4,99 mois dans le groupe ruxolitinib versus 1,02 mois dans le groupe BAT.

A noter qu'aucune évaluation de la qualité de vie n'a été effectuée dans cette étude.

Etude REACH 3 : patients atteints de GVH chronique corticorésistante

L'étude REACH 3 est une étude de phase III, randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert comparant l'administration du ruxolitinib au meilleur traitement alternatif disponible (*BAT= best available therapy*) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GVH chronique modérée à sévère réfractaire ou dépendante aux corticoïdes.

- La corticorésistance était définie par l'absence de réponse ou la progression de la GVHc malgré un traitement ≥ 1 mg/kg/jour de prednisone pendant au moins une semaine ou par la persistance sans amélioration de la GVHc malgré un traitement par $\geq 0,5$ mg/kg/jour de prednisone pendant au moins 4 semaines.
- La cortico-dépendance était, elle, définie par la nécessité de majorer la dose de prednisone à plus de 0,25 mg/kg/jour après deux échecs de tentative de diminution de doses.

Les BAT incluaient le recours à la photophérèse extracorporelle, au méthotrexate à faible dose, au mycophénolate mofétil, à l'évérolimus, au sirolimus, à l'infliximab, à la pentostatine, à l'imatinib ou à l'ibrutinib.

Les patients étaient randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le ruxolitinib (10 mg administré par voie orale, deux fois par jour) ou le BAT (choix de l'investigateur au moment de la randomisation) et étaient stratifiés selon le stade de la maladie (sévere ou modérée).

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global à 24 semaines (*ORR : overall response rate*) évaluée d'après les critères NIH au cycle 7 jour 1. Un cross-over vers le ruxolitinib était autorisé à 24 semaines.

Deux critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés :

- La survie sans échec de traitement (SSE ou FFS = *failure free survival*) définie comme le temps écoulé jusqu'à la récurrence de la GVH chronique, jusqu'au démarrage d'un nouveau traitement pour celle-ci ou jusqu'au décès du patient.
- L'amélioration du score TSS ≥ 7 points (Total Symptom Score) de l'échelle mLSS (modified Lee Symptom Scale) définie comme le taux de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente (≥ 7 points) du score de TSS au jour 1 du cycle 7 par rapport à l'inclusion.

Les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha, leur analyse et résultats ne sont qu'exploratoires. Parmi ces critères, il y avait notamment : le taux de meilleure réponse globale, le taux de réponse globale au jour 1 du cycle 4, la survie globale.

Résultats

A la date de *cut-off* pour l'analyse principale évaluant l'ensemble des critères de jugement (8 mai 2020) lorsque les 329 patients ont terminé le cycle 7 jour 1 ou précédemment, la durée médiane totale du traitement était de 41,3 semaines et de 24,1 semaines, respectivement dans le groupe ruxolitinib et dans le groupe BAT.

Pour l'analyse intermédiaire, portant uniquement sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés lorsque les 196 patients ont terminé le cycle 7 jour 1 ou précédemment, la date de *cut-off* a été le 9 juillet 2019.

Au total, 329 patients ont été inclus et randomisés : 165 dans le groupe ruxolitinib (dont 4 adolescents) et 164 dans le groupe BAT (dont 8 adolescents). Au total, 82 (49,7 %) et 122 (74,4 %) patients ont

interrompu la période de traitement randomisée dans les groupes ruxolitinib et BAT, respectivement (période allant du jour 1 au cycle 39 / EOT, pendant laquelle les patients recevaient le traitement qui leur était attribué). Les raisons les plus fréquentes de l'arrêt du traitement étaient les EI (17,0 % dans le groupe ruxolitinib contre 4,9 % dans le groupe BAT) et le manque d'efficacité (17,0 % dans le groupe BAT).

A 24 semaines de traitement, une proportion plus importante de patients a interrompu le traitement dans le groupe BAT (74,4%) que dans le groupe ruxolitinib (49,7%). Les principaux motifs d'interruption ont été la survenue d'effets indésirables (17,0% dans le groupe ruxolitinib et 4,9% dans le groupe BAT) et un manque d'efficacité (14,5% dans le groupe ruxolitinib et 42,7% dans le groupe BAT).

A la date de *cut-off*, 83 (50,3%) patients dans le groupe ruxolitinib et 42 (25,6%) patients dans le groupe BAT étaient encore sous randomisation.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

L'âge médian était de 49 ans (12,0 à 76,0) et 61,1 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients (84,2%) était âgée de 18 à 65 ans et seuls 12 patients (3,6%) étaient âgés de 12 à 18 ans.

A l'inclusion, 42,9% des patients étaient à un stade modéré de la GVHc et 56,8% étaient à un stade sévère. Un peu plus de la moitié des patients (54,7%) avaient des antécédents de GVH aiguë. La plupart des patients (87,5%) avaient déjà été traités par des stéroïdes seuls ou des stéroïdes associés à des inhibiteurs de la calcineurine (CNI).

A S24, le crossover vers le ruxolitinib a concerné 61 (37,2%) patients, et l'entrée dans la phase de suivi à long terme a concerné 37 (22,6%) patients. Parmi les 61 patients qui ont effectué un crossover, 15 (24,6%) ont arrêté le traitement par ruxolitinib, en raison de l'apparition d'un événement indésirable (n=4 ; 6,6%), d'un manque d'efficacité (n=4 ; 6,6%), à la suite d'une décision du médecin (n=3 ; 4,9%) et à la suite d'un décès (n=1 ; 1,6%). A la date du *cut-off*, aucun patient n'a terminé la période de crossover avec le ruxolitinib et 46/61 patients (75,4 %) étaient encore sous ruxolitinib.

La majorité des patients (80,4 %) n'ont reçu qu'un seul BAT après la randomisation. Le plus courant, administré à 34,8 % des patients, était la photophérèse extra-corporelle suivi du mycophénolate mofétil (22,2%) et de l'ibrutinib (17,1%).

Presque tous les patients ont reçu un traitement antérieur pour la GVH chronique ou la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes (groupe ruxolitinib : 98,2% et groupe BAT : 95,7%) dont le plus fréquent était un stéroïde seul (45,9%) ou une combinaison de stéroïdes + inhibiteur de la calcineurine (CNI) (41,6%). Au total, 8,5 % des patients du groupe ruxolitinib et 5,5 % des patients du groupe BAT ont reçu des stéroïdes + un autre traitement systémique comme traitement préalable, et 6,1 % et 2,4 % dans chaque groupe respectif ont reçu des stéroïdes + CNI + un autre traitement systémique préalable.

Les stéroïdes les plus fréquemment administrés étaient la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone, la prednisone étant la plus fréquente (44,2% et 53,7% dans chaque groupe respectif). Les CNI les plus fréquents (31,5 % et 31,7 % dans chaque groupe respectif) étaient la ciclosporine, le tacrolimus et le tacrolimus monohydraté.

➔ Résultats sur le critère de jugement principal : taux de réponse globale à 24 semaines

Le taux de réponse globale à 24 semaines a été significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib (49,7% dont 6,7% de réponse complète) que dans le groupe BAT (25,6% dont 3,0% de réponse complète) avec un **odds ratio de 2,99 (IC 95% : 1,86-4,80 ; p<0,0001)**.

Tableau 3 : Étude REACH 3 – Taux de réponse globale de la GVH chronique à 24 semaines dans les groupes ruxolitinib versus meilleure thérapie disponible (critère de jugement principal, population FAS, analyse principale).

	RUX (N=165)	BAT (N=164)
Répondeurs		
Réponse complète, n (%)	11 (6,7)	5 (3,0)
Réponse partielle, n (%)	71 (43,0)	37 (22,6)
Taux de réponse globale à S24, n (%) [IC _{95%}]	82 (49,7) [41,8 ; 57,6]	42 (25,6) [19,1 ; 33,0]
OR [IC 95%]	2,99 [1,86 ; 4,80]	
Non répondeurs		
Absence de réponse	9 (5,5)	15 (9,1)
Réponse mixte, n (%)	10 (6,1)	17 (10,4)
Progression de la maladie, n (%)	4 (2,4)	21 (12,8)
Autres*, n (%)	5 (3,0)	9 (5,5)
Inconnue	55 (33,3)	60 (36,6)

*Patients ayant reçu des traitements systémiques supplémentaires en même temps qu'une RC/PR selon l'évaluation de l'investigateur

➔ Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

La survie sans échec de traitement (critère de jugement secondaire hiérarchisé) était >18,6 mois dans le groupe ruxolitinib et de 5,7 mois dans le groupe BAT avec une durée médiane non atteinte dans le groupe ruxolitinib contre une médiane de 5,7 mois dans le groupe BAT (**HR = 0,370 ; IC 95%= 0,268-0,510 ; p < 0,0001**). La courbe de Kaplan Meier montre que la probabilité de survie sans échec estimé à 6 mois était plus élevé dans le groupe ruxolitinib (74,9%, IC_{95%} : 67,5 ;80,9) que dans le groupe BAT (44,5% ; IC_{95%} : 36,5 ;52,1).

La qualité de vie des patients a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide du questionnaire *modified Lee Symptom Scale* (mLSS). Le taux de patients ayant une amélioration de plus de 7 points du score de symptômes totaux était statistiquement différent entre les deux groupes de traitement. Dans le groupe ruxolitinib il y avait 24,2% (n=40/165) de répondeurs (IC_{95%} : 17,9 ; 31,5) contre 11,0% (n=18/164) (IC_{95%} : 6,6 ; 16,8) dans le groupe BAT au jour 1 du 7ème cycle. (**OR = 2,62 ; IC 95% : 1,42, 4,82, p=0,0011 ; inférieur au seuil prédéfini 0,01858**).

4.5.2.2 Tolérance

Etude REACH 2

Les données présentées sont les données non-comparatives obtenues à la date de cut-off du 6 janvier 2020 (analyse secondaire). A noter que certains patients du groupe BAT ont effectué un crossover après J28 pour recevoir par la suite du ruxolitinib (N=49). Cependant, ils ont été évalués comme appartenant au groupe BAT à la date de l'analyse secondaire.

La quasi-totalité des patients de l'analyse ont présenté au moins 1 EI (99,3% dans le groupe ruxolitinib et 98,7% dans le groupe BAT) dont les plus fréquemment observés ont été essentiellement d'ordre hématologique : thrombocytopénie (36,8% versus 20,7%), anémie (40,1% versus 32,0%), neutropénie (24,3% versus 14,7%) suivie par une infection à cytomégalovirus (30,9% versus 26,7%).

Les différences d'incidence des EI entre les groupes de traitement étaient $\leq 10\%$, à l'exception de la thrombocytopénie qui a été observée chez un plus grand nombre de patients dans le groupe ruxolitinib (36,8 %) que dans le groupe BAT (20,7 %). Ces EI ont été d'un niveau de sévérité élevé avec une majorité de patients ayant présenté au moins 1 EI de grade ≥ 3 (91,4% dans le groupe ruxolitinib et 87,3% dans le groupe BAT).

Les EIG ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe BAT, respectivement 66,4% et 53,3%. Les EIG rapportés chez $\geq 5\%$ des patients étaient une septicémie (7,9% versus 7,3%), la fièvre (6,6% versus 4,0%), le choc septique (6,6% versus 5,3%), la diarrhée (5,3% versus 2,0%), la pneumonie (4,6% versus 5,3%) et l'infection à cytomégalovirus (3,9% versus 5,3%).

Les EIG ayant conduit au décès étaient similaires dans les deux groupes (21,7% versus 21,3%). La septicémie (5,3%) et le choc septique (4,6%) ont été les EIG ayant conduit au décès les plus fréquents dans le groupe ruxolitinib ($\geq 2\%$).

55 patients ont arrêté le traitement à la suite d'un EI (27,0% dans le groupe ruxolitinib et 9,3% dans le groupe BAT).

Etude REACH 3

A la date de l'analyse principale, la quasi-totalité des patients ont présenté au moins 1 EI (98,2% dans le groupe ruxolitinib et 92,4% dans le groupe BAT) dont les plus fréquemment observés ont été : l'anémie (32,1% versus 13,9%), la fièvre (20% versus 10,8%) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (17,6% versus 4,4%), l'hypertension artérielle (17,6% versus 13,3%), la diarrhée (15,8% versus 15,8%) et la pneumonie (15,8% versus 13,3%).

Ces EI ont été souvent d'un niveau de sévérité élevé avec une majorité de patients ayant présenté au moins 1 EI de grade ≥ 3 (66,1% dans le groupe ruxolitinib et 58,9% dans le groupe BAT). Une incidence plus élevée d'EI de grade ≥ 3 a été observée dans le groupe ruxolitinib par rapport au groupe BAT pour les cytopénies, notamment l'anémie (15,2 % vs. 7,6 %), la neutropénie (12,1 % vs. 3,8 %) et la thrombocytopénie (11,5 % contre 5,7 %).

Au cours de la période de crossover et jusqu'à la date de *cut-off*, l'incidence ($\geq 10\%$) des EI fréquemment signalés était : anémie (19,7 %), infection des voies respiratoires supérieures (19,7 %), fièvre (13,1 %), bronchite, pneumonie, toux et neutropénie (11,5 % chacun).

Des EIG ont été observés chez 43,6% des patients du groupe ruxolitinib et chez 39,9% des patients du groupe BAT dont les plus fréquents ($\geq 2\%$) étaient la pneumonie (12,7% versus 8,9%), la fièvre (6,7% versus 2,5%), une infection des voies respiratoires inférieures (2,4% versus 0,6%) et une aspergillose bronchopulmonaire (1,2% versus 2,5%). L'incidence des EIG de grade ≥ 3 a été de 40,0% dans le groupe ruxolitinib et de 36,1% dans le groupe BAT.

Une proportion similaire de patients est décédée à la suite d'un EIG : 15 (9,1%) patients du groupe ruxolitinib et 10 (6,3%) patients du groupe BAT. La GVH chronique a été rapportée comme la cause principale de décès chez 13 patients (7,9%) dans le groupe ruxolitinib et 6 patients (3,8%) dans le groupe BAT. La pneumonie était l'EIG ayant conduit au décès le plus fréquent avec 5 cas (3,0%) dans le groupe ruxolitinib et 2 cas (1,3%) dans le groupe BAT.

4.5.3 Plan de développement

Aucune nouvelle étude (hormis celles déjà mentionnées précédemment) n'est prévue par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de cette demande. A noter que les résultats exploratoires de suivi de l'étude REACH 3 devraient être disponibles en mai 2022 et que deux études pédiatriques de phase I/II et de phase II, réalisées en ouvert (REACH 4 et REACH 5) sont actuellement en cours.

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de JAKAVI (ruxolitinib) dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques, et en prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge constituée par JAKAVI (ruxolitinib),
- la simplicité de son administration par sa forme en comprimé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire ;
- les résultats des études cliniques disponibles étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, notamment :
 - des données d'efficacité à court terme issues d'une étude de phase III comparative, randomisée, réalisée en ouvert qui ont démontré une supériorité du ruxolitinib par rapport aux traitements comparateurs utilisés sur le taux de réponse globale à 28 (OR=2,64 [IC95% : 1,65-4,22]) et 56 jours (OR=2,38 [IC95% : 1,43-3,94]) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GVH aiguë corticorésistante de grade II-IV (étude REACH 2),
 - des données d'efficacité issues d'une étude de phase III, comparative, randomisée, multicentrique, en ouvert qui ont démontré une supériorité du ruxolitinib sur le taux de réponse globale à 24 semaines (OR=2,99 [IC95% : 1,86-4,80]) et la survie sans échec de traitement (HR=0,37 [IC95% : 0,27-0,51]) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GVH chronique modérée à sévère réfractaire ou dépendante aux corticoïdes (REACH 3),
- un plan de développement adapté,
- un profil de tolérance acceptable et connu du ruxolitinib marqué par une majorité d'effets indésirables hématologiques liés à son mécanisme d'action,

Et malgré :

- l'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital,
- le faible nombre de patients adolescents âgés de 12 à 18 ans inclus (environ 3% dans chaque étude) ne permettant pas d'assurer la transposabilité des résultats des études cliniques dans cette population.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de commodité d'emploi
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, JAKAVI (ruxolitinib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- **L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante.** La maladie du greffon contre l'hôte est une complication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques indiquée dans de nombreuses hémopathies. En France, en 2020, 1 857 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches. La GVH chronique survient chez 30 à 50% des patients dans le décours d'une allogreffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute. Le pronostic des patients atteints d'une GVH aiguë corticorésistante ou corticodépendante est sombre : la survie à 6 mois a été estimée à 49% et la survie à 2 ans à 17%.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, **du fait du faible niveau de preuve des données disponibles pour les alternatives disponibles, hors AMM, dont la stratégie n'est par ailleurs pas hiérarchisée, et au regard de l'apport démontré de JAKAVI (ruxolitinib) pour certaines de ces molécules dans les études REACH 2 et 3.** Ces éléments suggèrent une perte de chance pour les patients à utiliser ces traitements par rapport à l'apport de JAKAVI (ruxolitinib).
- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, **la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.**
- **Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents)** car dans l'indication considérée, il représente une nouvelle modalité de prise en charge qui apporte un changement significatif pour les patients en terme d'efficacité (cf. 4.5.4) et un mode d'administration simplifié par voie orale. Le plan de développement reposant sur ces deux études de phase III est adapté par ailleurs. Son profil de tolérance connu est jugé acceptable.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de JAKAVI (ruxolitinib) dans l'indication du « traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 25/11/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 11/02/2022 Date d'examen et d'adoption : 23/03/2022	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non	
Expertise externe	Oui	
Présentations concernées	JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg, comprimés Plaquette de 56 comprimés (UCD et code CIP non disponibles)	
Demandeur	Novartis Pharma S.A.S.	
Classification ATC	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01E	Inhibiteurs de protéines kinases
	L01EJ	Inhibiteurs de Janus kinases (JAK)
	L01EJ01	ruxolitinib

8. Annexes

Annexe 1. Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament du 11 février 2022.

Annexe 2. Projet de PUT-RD relatif à JAKAVI.

JAKAVI 5 mg,, 23 mars 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr