

Décision n° 2022.0416/DP/SEM du 21 juillet 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité JAKAVI

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

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 décision d'autorisation d'accès précoce n° 2022.0110/DC/SEM délivrée le 31 mars 2022 pour la spécialité JAKAVI, 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 » ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité JAKAVI ;
Vu la demande de modification d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS PHARMA pour la spécialité JAKAVI, reçue le 16 mai 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 25 mai et 9 juin 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 21 juin 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 juin 2022 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n°2022.0214 du 30 juin 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

Le médicament JAKAVI a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-autorisation de mise sur le marché (AMM) 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 » le 31 mars 2022.

Il a obtenu une AMM dans cette indication, délivrée par l'EMA le 29 avril 2022.

Au regard des présentations supplémentaires figurant dans l'AMM, il y a lieu de modifier la décision n°2022.0110/DC/SEM susvisée comme suit :

A l'article 1^{er}, après les mots « JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg, comprimés » sont ajoutés les mots suivants « JAKAVI (ruxolitinib) 10 mg, comprimés ».

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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 directrice 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 21 juillet 2022.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ruxolitinib****JAKAVI 5 mg, 10 mg****Comprimés****Continuité de prise en charge d'un accès précoce à
la suite de l'obtention de l'AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 11 juillet 2022**

- 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

Cet avis fait suite à l'obtention de l'AMM de JAKAVI (ruxolitinib) en date du 29 avril 2022.

Une présentation en comprimés de 10 mg a été ajoutée et des mises à jour de certaines données ont été apportées depuis l'avis d'autorisation d'accès précoce pré-AMM du 23 mars 2022.

La Commission prend acte de ces modifications et maintient son avis favorable de 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	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2	Existence de traitements appropriés	7
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Modifications de RCP	10
6.	Conclusions de la Commission	11
7.	Informations administratives et réglementaires	12

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de continuité de prise en charge d'accès précoce de JAKAVI (ruxolitinib), 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg en 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 », suite à l'obtention de l'**AMM dans cette indication le 29/04/2022** en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

A noter qu'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹ et est en cours d'instruction à la date du présent avis.

Pour rappel, le collège de la HAS a octroyé un accès précoce pré-AMM à la spécialité JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg dans la même indication le 31/03/2022.² Depuis cette décision, ce dossier a été mis à jour par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'accès précoce post-AMM avec :

- **L'inclusion des présentations supplémentaires autorisées dans le cadre de l'AMM de JAKAVI (ruxolitinib) : dosages à 10 mg, 15 mg et 20 mg. Les présentations en 15 mg et 20 mg, bien qu'autorisées dans le cadre de l'AMM de JAKAVI (ruxolitinib), ne sont pas concernées par cette continuité de prise en charge dans la mesure où ces posologies ne sont pas indiquées dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique (cf RCP – paragraphe 3 Posologie et mode d'administration) ».**
- **La mise à jour des résultats de l'étude REACH 2 (analyse finale, date de cut-off du 23 avril 2021) portant sur certains critères de jugement secondaires. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les résultats déjà pris en compte par la Commission lors de son avis relatif à l'AP pré-AMM en date du 23/03/2022.**
- **La mise à jour des données de tolérance issues du dernier PSUR et du PGR en vigueur.**

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. »

Le périmètre de l'indication sollicitée est identique à celle octroyée dans le cadre de l'AMM.

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

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

² 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. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/jakavi_ap33_decision_et_avisdef_ct.pdf

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 la stabilisation de la dose de Jakavi, puis lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie dans le GvHD (cf RCP pour les autres indications)

Dose initiale

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale. Jakavi peut être ajouté à l'utilisation continue de corticostéroïdes et/ou d'inhibiteurs de la calcineurine (ICNs).

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 5 mg deux fois par jour ou de 5 mg deux fois par jour à 5 mg 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 3.

Tableau 3 - Recommandations posologiques pendant le traitement par ruxolitinib pour les patients atteints de GvHD présentant une thrombopénie, une neutropénie ou une élévation de la bilirubine totale

Paramètre biologique	Recommandation posologique
Nombre de plaquettes < 20 000/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Si le nombre de plaquettes est ≥ 20 000/mm ³ dans les sept jours, la dose peut être augmentée au niveau de dose initiale ; sinon maintenir la dose réduite.
Nombre de plaquettes < 15 000/mm ³	Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit ≥ 20 000/mm ³ , puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Nombre absolu des neutrophiles (NAN) ≥ 500/mm ³ à < 750/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Reprendre au niveau de dose initial si le NAN est > 1 000/mm ³ .
Nombre absolu des neutrophiles < 500/mm ³	Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le NAN soit > 500/mm ³ , puis reprendre à un niveau de dose inférieur. Si le NAN est > 1 000/mm ³ , la posologie peut reprendre au niveau de dose initial.
Elévation de la bilirubine totale, non provoquée par une GvHD (pas de GvHD hépatique)	> 3,0 à 5,0 x limite supérieure de la normale (LSN) : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ≤ 3,0 x LSN.
	> 5,0 à 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi pendant 14 jours jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤ 3,0 x LSN. Si la bilirubine totale est ≤ 3,0 x LSN le traitement peut reprendre à la dose actuelle. Si elle n'est pas ≤ 3 x LSN après 14 jours, reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur.
	> 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤ 3,0 x LSN, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Elévation de la bilirubine totale, provoquée par une GvHD (GvHD hépatique)	> 3,0 x LSN : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤ 3,0 x LSN.

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de doubles inhibiteurs des CYP2C9/3A4

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 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 200 mg par jour doit être évitée.

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 inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou 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 30 ml/min), la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes chez les patients atteints de MF doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. La dose initiale recommandée chez les patients atteints de PV et de GvHD présentant une insuffisance rénale sévère est de 5 mg 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 atteints de MF présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les doses ultérieures doivent être adaptées sur la base d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité. La dose initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour pour les patients atteints de PV. Si une insuffisance hépatique est diagnostiquée pendant le traitement par ruxolitinib, le patient doit bénéficier d'une surveillance de l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, au moins toutes les 1 à 2 semaines au cours des 6 premières semaines de traitement par ruxolitinib, puis lorsque cela est cliniquement indiqué après stabilisation de la fonction hépatique et de l'hémogramme. La dose de ruxolitinib peut être adaptée afin de réduire le risque de cytopénie.

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 est recommandée.

Patients âgés (≥ 65 ans)

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Jakavi chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans atteints de MF et de PV n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 établies chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Arrêt du traitement

Le traitement de la MF et de la PV 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.

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 sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et 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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision du Collège de la HAS du 31/03/2022).

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

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge des GVH aigues 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 disponible³.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision du Collège de la HAS en date du 31/03/2022, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

➔ 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 2ème 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.

³ 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

– 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 2ème 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

JAKAVI (ruxolitinib), 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg en comprimés a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 31/03/2022, le laboratoire a mis à jour les résultats de l'étude REACH 2 (analyse finale, date de cut-off du 23 avril 2021) portant sur certains critères de jugement secondaires. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les résultats déjà pris en compte par la Commission lors de son avis relatif à l'AP pré-AMM en date du 23/03/2022.

De plus, le laboratoire a fourni les données issues du dernier PSUR (soumis le 28/04/2022 à l'EMA) et du PGR en vigueur depuis la soumission du dossier d'accès précoce pré-AMM.

Le résumé des risques du PGR de JAKAVI (ruxolitinib) est présenté ci-dessous (version 14.0 du 29 avril 2022).

Les principaux changements apportés au PGR (version 14.0) par rapport à la version précédente (version 12.1) sont résumés ci-après :

- Ajout de l'information manquante : « Safety in pediatric patients ≥12 years (GvHD only) ».
- Inclusions de 2 études cliniques pédiatriques (études INC424F12201 dans la GvHD aigüe et INC424G12201 dans la GvHD chronique) afin de mieux caractériser l'information manquante « Safety in pediatric patients ≥12 years (GvHD only) ».
- Mise à jour avec les informations relatives au Jakavi dans l'indication GvHD (données du RCP, des études cliniques et de la littérature).

Risques identifiés importants	Serious infections	SmPC Section 4.4: Precaution for monitoring, treatment and description of risk factors and nature of risk. Section 4.8: The ADRs of UTI, HZ, pneumonia and sepsis are listed. Additional risk minimization measures: None
Risques potentiels importants	Developmental toxicity	SmPC Section 4.1 Section 4.2 Section 4.3 Section 4.6 Section 5.3 There are no data from the use of ruxolitinib in pregnant women. Additional risk minimization measures: None
	Non-melanoma skin cancer (including basal, squamous and Merkel cell carcinoma)	SmPC Section 4.4 Precautionary instructions on monitoring of patients who are at increased risk of skin cancer. Additional risk minimization measures: None
Informations manquantes	Long-term safety data, including secondary malignancies	The safety profile of ruxolitinib is described in SmPC Section 4.8. Currently available data do not support the need for additional risk minimization.
	Safety in pediatric patients ≥12 years (GvHD only)	SmPC Section 4.2: The ruxolitinib dose in pediatric patients with GvHD aged 12 years and older is the same as in adults. Additional risk minimization measures: None.

4.5.3 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 31/03/2022, aucune nouvelle étude n'a été initiée par le laboratoire. Les deux études pédiatriques de phase I/II et de phase II réalisées en ouvert (REACH 4 et REACH 5) sont toujours en cours.

4.5.4 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de JAKAVI (ruxolitinib) dans l'indication concernée.

Pour rappel : 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 jours (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 (étude 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 susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament (nouveau ou non), que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) ;
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, JAKAVI (ruxolitinib) demeure présumé innovant.

5. Modifications de RCP

Des modifications de RCP ont été apportées depuis l'octroi de l'accès précoce en date du 31 mars 2022. Ces modifications ont concerné notamment les rubriques « 4.2 Posologie et mode d'administration » et « 4.8 Effets indésirables » du RCP.

6. Conclusions de la Commission

La Commission prend acte de ces modifications et maintient son avis favorable de l'autorisation d'accès précoce de JAKAVI (ruxolitinib) 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 »

- ➔ 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) vis à vis 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.

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.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 23/06/2022 Date d'examen et d'adoption : 11/07/2022	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non	
Expertise externe	Non	
Présentations concernées	JAKAVI 5 mg, comprimé B/56 comprimés (CIP : 34009 273 258 1 6 ; UCD : 34008 938 802 3 4) JAKAVI 10 mg, comprimé B/56 comprimés (CIP : 34009 300 024 5 2 ; UCD : 34008 941 962 8 0) JAKAVI 15 mg, comprimé B/56 comprimés (CIP : 34009 273 260 6 6 ; UCD : 34008 938 800 0 5) JAKAVI 20 mg, comprimé B/56 comprimés (CIP : 34009 273 262 9 5 ; UCD : 34008 938 801 7 3)	
Demandeur	Novartis Pharma S.A.S.	
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 29/04/2022	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie de sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)	
Classification ATC	L L01 L01E L01EJ L01EJ01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Inhibiteurs de protéines kinases Inhibiteurs de Janus kinases (JAK) ruxolitinib

JAKAVI 5 mg, 10 mg, 11 juillet 2022

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