

Décision n°2023.0107/DC/SEM du 16 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité JAKAVI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 mars 2023.

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 de la Haute Autorité de santé n°2022.0110 du 31 mars 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS reçue le 16 décembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 31 mars 2022 à la spécialité JAKAVI du laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 16 mars 2023.

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, 10 mg,**comprimé****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023**

- Hématologie
- Secteur : hôpital

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

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement 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	3
4.	Données issues du PUT-RD	3
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
5.2	Existence de traitements appropriés	7
5.3	Mise en œuvre du traitement	7
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
6.	Conclusions de la Commission	8
7.	Recommandation de la Commission	8
8.	Informations administratives et réglementaires	9

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg et 10 mg, comprimés délivrée le 21 juillet 2022¹ 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 médicament JAKAVI (ruxolitinib) a obtenu une extension de son AMM le 29 avril 2022 dans cette indication.

Dans son avis du 19 octobre 2022², la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable au remboursement de JAKAVI (ruxolitinib) dans cette extension d'indication de l'AMM, avec un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'accès précoce dans les mêmes conditions.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande de renouvellement 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 ».

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP.

4. Données issues du PUT-RD

Le laboratoire a fourni le premier rapport périodique portant sur les patients inclus dans le cadre de l'AAP (données du PUT RD - périodicité fixée à 12 mois). Ce rapport couvre la période du 31 mai 2022 (date d'inclusion des patients dans le cadre de l'accès précoce) au 3 octobre 2022.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/jakavi_ap106_decision_et_avis_ct.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19870_JAKAVI_PIC_EI_AvisDef_CT19870.pdf

Au cours de cette période, 31 patients ont fait une demande d'accès précoce au traitement et un total de **30 patients ont été inclus** conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD (20 patients atteints de GvHD aiguë et 10 patients atteints de GvHD chronique). Tous les patients ont été traités par ruxolitinib dont deux patients (6,7%) ayant débuté ce traitement avant l'inclusion dans l'accès précoce.

La durée médiane d'exposition au traitement à la date de *cut-off* (3 octobre 2022) était de :

- 1,68 mois (min-max : 0,2 mois à 5,7 mois) chez les patients atteints de GvHD aiguë,
- 2,04 mois (min-max : 0,4 mois à 82,4 mois³) chez les patients atteints de GvHD chronique.

A la date de *cut-off*, 28 patients sur les 30 exposés étaient toujours sous traitement.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

➔ Patients atteints de GvHD aiguë (n=20)

Les patients étaient en majorité des hommes (60 %). L'âge médian des patients à l'inclusion était de 59,3 ans (min : 16,6 – max : 75,2), avec un adolescent de 16,6 ans et 19 adultes âgés de plus de 18 ans. Le poids médian était de 67 kg (min : 43 – max : 94).

Concernant les caractéristiques de la maladie, l'âge médian à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) était de 59 ans (min : 16 – max : 75). Le délai médian entre la transplantation de CSH et le diagnostic initial de GvHD corticorésistante était de 2 mois (min : 0 – max : 11). Le délai entre le diagnostic initial de GvHD corticorésistante et la demande d'accès au traitement était court avec un délai médian de 1,5 jours (min : 0 – max : 66). Les patients inclus étaient répartis entre le stade 2 (30 %), le stade 3 (40 %) et le stade 4 (30 %) selon la classification de Harris.

➔ Patients atteints de GvHD chronique (n=10)

Les patients étaient en majorité des hommes (80%) tous âgés de plus de 18 ans. L'âge médian des patients à l'inclusion était de 57,0 ans (min : 21,5 – max : 74,1). Le poids médian était de 68,5 kg (min : 42 – max : 100).

Concernant les caractéristiques de la maladie, l'âge médian à la transplantation de CSH était de 56,2 ans (min : 21 – max : 73). Le délai médian entre la transplantation de CSH et le diagnostic initial de GvHD corticorésistante était de 9,5 mois (min : 6 – max : 61). Le délai médian entre le diagnostic initial de GvHD corticorésistante et la demande d'accès au traitement était de 52,5 jours (min : 0 – max : 3458). Les patients inclus étaient répartis entre le grade modéré (50 %) et le grade sévère (50 %) selon la classification Consensus NIH Jagasia 2015.

➔ Caractéristiques des prescripteurs

22 médecins prescripteurs répartis dans 12 centres hospitaliers⁴ ont inclus au moins un patient. La majorité (95,5 %) étaient spécialistes en hématologie et 4,5% compétents en maladies du sang. La répartition des patients au sein des centres était très hétérogène puisque 50 % des centres (6/12) n'ont inclus qu'un seul patient mais un centre (Marseille) a inclus 9 patients. Chaque médecin a inclus entre 1 et 3 patients avec 15 médecins (68,2 %) ayant inclus un seul patient, 6 médecins (27,3 %) ayant inclus 2 patients et un seul médecin (4,5 %) ayant inclus 3 patients. Ces médecins provenaient principalement de la région Ile-de-France (27,2 %), de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (27,2 %) et de la région Auvergne-Rhône-Alpes (18,2%).

³ La durée de 82,4 mois correspond à un patient ayant initié le traitement par ruxolitinib en novembre 2015 dans le cadre d'une GvHD chronique cortico-résistante diagnostiquée en 2013, avant le début de l'AP et ayant poursuivi le traitement en continu depuis lors, jusqu'à être inclus dans l'AP en août 2022.

⁴ 10 centres hospitaliers universitaires (CHU) et 2 centres de lutte contre le cancer (CLCC)

Conditions d'utilisation du médicament

Pour rappel, la dose initiale recommandée de ruxolitinib dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique est de **10 mg deux fois par jour**, administrés par voie orale (cf. RCP).

Parmi les données disponibles, la majorité des patients a reçu une dose initiale de 20 mg/jour (69 %) et 5 patients (31 %) ont reçu une dose initiale de 10 mg/jour.

Au cours du traitement, une ou des modifications de dose ont été rapportées pour 4 patients : deux augmentations temporaires pour suspicion d'inefficacité du traitement et deux diminutions pour des raisons non liées au traitement.

Données d'efficacité du médicament, y compris l'efficacité liée à la qualité de vie

Dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce, des données de suivi étaient attendues (d'après le PUT RD) : toutes les semaines pendant le premier mois puis tous les mois pour les patients atteints de GvHD aiguë et mensuellement pour les patients atteints de GvHD chronique. Un auto-questionnaire de qualité de vie devait également être complété pour les patients ayant une GvHD chronique.

Seules les données de suivi de 8 patients atteints de GvHD aiguë sont disponibles (aucune fiche de suivi disponible pour les patients atteints de GvHD chronique et aucun questionnaire de qualité de vie collecté). En effet, seulement 8 patients (26,7%) ont renseigné au moins une fiche de suivi reçue.

Concernant le suivi de ces 8 patients avec au moins une réponse :

- A la semaine 1 (n = 6) : 6 réponses partielles (stabilisation ou amélioration des manifestations cliniques) (100 %)
- A la semaine 2 (n = 6) : 4 réponses partielles (67 %) et 2 réponses totales (33 %) (disparition des manifestations cliniques)
- A la semaine 3 (n = 4) : 2 réponses totales (50 %) et 2 réponses partielles (50 %).

Ces 8 patients ont répondu au traitement avec une meilleure réponse depuis l'inclusion obtenue dans un délai médian de 14,5 jours (min : 7 ; max : 153) :

- stabilisation des manifestations cliniques pour 25 % d'entre eux (n = 2),
- amélioration des manifestations cliniques pour 50 % d'entre eux (n = 4)
- disparition des manifestations cliniques pour 25 % d'entre eux (n = 2).

Aucun patient n'a présenté d'aggravation des manifestations cliniques dans les premières semaines.

Concernant le suivi mensuel :

- Mois 1 : aucune donnée n'a été recueillie.
- Mois 2 : un patient présentait une amélioration de ses manifestations cliniques et une aggravation.
- Mois 3 : un patient présentait une aggravation
- Mois 4 : un patient présentait une amélioration des manifestations cliniques.
- Mois 5 : les données étaient disponibles pour un patient (car il avait initié le traitement avant le début de l'AP) et présentait une amélioration de ses manifestations cliniques.

Un patient est décédé au cours de l'accès précoce (défaillance neurologique dans un contexte de multiples complications post-allogreffe) ; décès jugé non relié au traitement par l'investigateur.

Compte tenu du nombre important de données manquantes, aucune conclusion formelle sur l'efficacité ne peut être tirée en l'état.

Données de sécurité, en accord avec la réglementation en vigueur en matière de pharmacovigilance

→ Dans le cadre de l'accès précoce

Au cours de la période de l'accès précoce, 3 événements indésirables (EI) graves inattendus ont été notifiés chez 2 patients (n=2/30 ; 6,7 %) :

- une agranulocytose aigue chez un patient âgé de 35 ans apparue après 8 mois de traitement par ruxolitinib ayant conduit à une hospitalisation,
- une cystite hémorragique de grade 3 dans le cadre d'une infection à virus BK chez une patiente âgée de 55 ans apparue après 7 jours de traitement par ruxolitinib à une dose réduite de 10 mg/jour. Cette patiente est décédée de défaillance neurologique dans un contexte de multiples complications post-allogreffe.

Aucun EI ayant conduit à une modification de dose, une interruption temporaire ou à l'arrêt du traitement n'a été rapporté à ce jour dans le cadre de l'AP.

Compte tenu du nombre important de données manquantes, aucune conclusion formelle sur la tolérance ne peut être tirée en l'état.

→ Dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) – période du 23/02/2021 au 22/02/2022

Depuis la mise sur le marché du produit et à la date du 22 février 2022, un total de 47 659 EI graves et 79 690 EI non graves a été rapporté.

Durant la période couverte par le PSUR, 5 signaux de pharmacovigilance ont été détectés et clos : événements cardiovasculaires majeurs, thromboses, tumeurs secondaires, affections cutanées bulleuses, réactivation du virus de l'herpès et infection par HSV disséminée. Par ailleurs, sur demande du PRAC, le laboratoire devra fournir dans le prochain PSUR (date de *cut-off* : 22 février 2023) une analyse cumulative des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et commenter une publication⁵ qui présente les résultats d'une analyse de disproportionnalité et d'une revue détaillée des cas d'HTAP associés aux médicaments afin d'identifier de nouveaux médicaments potentiellement associés à la survenue de l'HTAP.

Sur la période couverte par le rapport de l'AP, aucune mesure de réduction des risques pour des raisons de sécurité d'emploi n'a été requise pour le ruxolitinib.

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

5.1 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 de la HAS du 21 juillet 2022).

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

⁵ Hlavaty A et al. Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: A WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022 Dec;88(12):5227-5237. doi: 10.1111/bcp.15436. Epub 2022 Jul 10. PMID: 35679331; PMCID: PMC9795981.

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 21 juillet 2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de GVH aiguës ou chroniques réfractaires aux corticoïdes, dans laquelle la spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 21 juillet 2022, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

➔ Conclusion

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

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 21 juillet 2022, la prise en charge n'a pas été modifiée.

➔ Conclusion

Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 21 juillet 2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

JAKAVI (ruxolitinib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

5.5.1 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.

5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision de la HAS en date du 21 juillet 2022, le laboratoire a fourni des données d'efficacité et de tolérance recueillies lors de l'accès précoce (données issues du 1^{er} rapport de synthèse et décrites dans la section 4 du présent avis) et des données nationales de pharmacovigilance.

5.5.3 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 21 juillet 2022, aucune nouvelle étude clinique évaluant le ruxolitinib dans l'indication faisant l'objet de ce renouvellement d'accès précoce n'a été débutée 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.

5.5.4 Conclusion

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

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients.
- ☒ 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 couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, JAKAVI (ruxolitinib) demeure présumé innovant.

6. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ JAKAVI (ruxolitinib), dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant

La Commission donne un **avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce** de JAKAVI (ruxolitinib) dans l'indication considérée.

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

7. Recommandation de la Commission

La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de **12 mois**.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé de réception de la demande de renouvellement complète : 22/12/2022 Date d'examen et d'adoption : 22/02/2023
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) JAKAVI 10 mg, comprimé B/56 comprimés (CIP : 34009 300 024 5 2)
Exploitant	Laboratoire Novartis Pharma S.A.S.
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 29 avril 2022
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie de sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	L01EJ01 - ruxolitinib

JAKAVI 5 mg, 10 mg,, 22 février 2023

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