

Décision n°2023.0451/DC/SEM du 30 novembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité OMJJARA (momelotinib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 30 novembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 GLAXOSMITHKLINE pour la spécialité OMJJARA (momelotinib) reçue le 31 juillet 2023 ;
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 9 août 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 18 août 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 août 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 13 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 31 octobre 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 17 novembre 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 novembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament OMJJARA (momelotinib), dans l'indication « traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytemie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK) ».

Le laboratoire GLAXOSMITHKLINE 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.

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

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la médiane de survie chez les patients ayant une myélofibrose de risque intermédiaire-2 ou élevé selon le score IPSS (environ 50 % des patients) varie entre 2,3 et 4 ans, et que la qualité de vie des patients est fortement impactée. En France, l'incidence de la myélofibrose est estimée à 520 nouveaux cas par an.
- Il existe des traitements appropriés symptomatiques, notamment l'hydroxyurée ou l'interféron alpha pégylé en cas d'hyperleucocytose ou bien les agents stimulant l'érythropoïèse en cas d'anémie.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, dans la mesure où :
 - aucune différence n'a été démontrée versus le meilleur traitement disponible en matière de réduction splénique dans l'étude SIMPLIFY-2,
 - le choix du comparateur danazol dans l'étude MOMENTUM n'est pas cliniquement pertinent rendant difficile l'interprétation des résultats,
 - aucun impact en survie globale n'a été démontré dans les études fournies.

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais les limites soulevées ci-dessus ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il ne comble donc pas le besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

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

Fait le 30 novembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

momélotinib

OMJJARA 100, 150, 200 mg

Comprimés pelliculés

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Splénomégalie et symptômes chez les patients adultes atteints de myélofibrose
- Adulte

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytemie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK) ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la médiane de survie chez les patients ayant une myélofibrose de risque intermédiaire-2 ou élevé selon le score IPSS (environ 50 % des patients) varie entre 2,3 et 4 ans, et que la qualité de vie des patients est fortement impactée.

Il existe des traitements appropriés symptomatiques, notamment l'hydroxyurée ou l'interféron alpha pégylé en cas d'hyperleucocytose ou bien les agents stimulant l'érythropoïèse en cas d'anémie.

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée, car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, dans la mesure où :

- aucune différence n'a été démontrée versus le meilleur traitement disponible en termes de réduction splénique dans l'étude SIMPLIFY-2,
- le choix du comparateur danazol dans l'étude MOMENTUM n'est pas cliniquement pertinent rendant difficile l'interprétation des résultats, dont seule la réduction d'au moins 50% du STS (questionnaire MFSAF) a été statistiquement significative mais par rapport à un médicament pour lequel il n'est pas reconnu un effet sur les symptômes ;
- aucun impact en survie globale n'a été démontré dans les études fournies ;

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais les limites soulevées ci-dessus ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ; de ce fait, il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude SIMPLIFY-2	8
3.2.2 Etude MOMENTUM	11
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Modification du parcours de soins	16
3.5 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	18
5.2 Absence de traitement approprié	18
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	18
6. Annexes	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	momélotinib (code ATC) OMJJARA 200 mg, comprimés pelliculés Boîte de 30 comprimés pelliculés OMJJARA 150 mg, comprimés pelliculés Boîte de 30 comprimés pelliculés OMJJARA 100 mg, comprimés pelliculés – Boîte de 30 comprimés pelliculés
Laboratoire	Laboratoire GlaxoSmithKline
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK) » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 17/11/2023)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	OMJJARA (momélotinib) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Médicament réservé à l'usage hospitalier. – Médicament à prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang. – Médicament à prescription réservée aux spécialistes et services hématologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statuts particuliers – Médicament orphelin (05/08/2011) – Accès compassionnel depuis le 01/02/2023 chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocythémie essentielle, symptomatique ou avec splénomégalie, en échec, intolérants ou inéligibles aux autres inhibiteurs de JAK
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de momélotinib est de 200 mg une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de la Janus Kinase 1 et 2 de type sauvage (JAK1/JAK2) et du mutant JAK2 ^{V617F}
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – le momélotinib ne dispose pas d'une AMM à l'étranger dans l'indication faisant l'objet de la demande ou dans d'autres indications ;

	– une demande d'AMM est en cours d'évaluation auprès de la Food and Drug Administration (FDA).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 22 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'association VIVRE AVEC UNE NMP) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La myélofibrose est un néoplasme myéloprolifératif qui peut être primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocythémie essentielle caractérisée par un envahissement de la moelle osseuse par un tissu fibreux, l'empêchant alors de produire les cellules sanguines.

Les mutations de JAK2 représentent l'anomalie génétique la plus fréquemment associée à une myélofibrose primitive ou secondaire. La mutation V617F de JAK2 est présente dans environ 60 % des cas (60% pour les thrombocythémies essentielles, 90% en cas de polyglobulie de Vaquez, et entre 58 et 66% des cas de myélofibrose primitive)¹². D'autres mutations peuvent être présentes chez les patients ayant une myélofibrose primitive [mutations CALR (calréticuline) et mutations MPL (récepteur à la thrombopoïétine)] et environ 10 % des patients n'ont pas de mutation JAK2, CALR ou MPL détectable et sont considérés « triple négatif ».

Les mutations JAK2, CALR et MPL activent la voie de signalisation JAK/STAT et il en résulte une prolifération cellulaire, une inhibition de la mort cellulaire et une expansion clonale des cellules myéloïdes.

Le diagnostic des néoplasmes myéloprolifératifs est basé sur les critères de l'OMS de 2016 qui sont des critères cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires³ ; ces derniers incluent la présence d'une des 3 mutations (JAK2, CALR et MPL).

Pour les myélofibroses secondaires, les critères de diagnostic ont été établis par un consensus du groupe IWG-MRT (*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*)³.

Plusieurs scores pronostiques ont été développés pour évaluer les niveaux de risque des patients ayant une myélofibrose et pour faciliter le choix du traitement. Parmi ces scores, le score IPSS (*International Prognostic Scoring System*) réalisé au diagnostic, est utilisé pour prédire la survie après diagnostic et le score DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) est utilisé pour prédire la survie tout au long de la maladie. Ces scores sont calculés en fonction des facteurs pronostiques suivants : l'âge > 65 ans, présence de symptômes constitutionnels, taux d'hémoglobine < 10 g/dL, leucocytes > 25 x 10⁹/L et blastes circulant ≥ 1 % (1 point pour chaque facteur pronostique, cf. tableau ci-dessous).

Niveaux de risques du score IPSS	Score
Faible	0

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant la spécialité INREBIC (fédratinib). 15/12/2021.

² K.Sung-Yong et al. The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. Korean J Intern Med 2021. 36:45-62.

³ O'Sullivan JM. Myelofibrosis: Clinicopathologic features, prognosis, and management. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(2):121-31.

Intermédiaire – 1	1
Intermédiaire - 2	2
Elevé	≥ 3

La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital. Chez les patients ayant une myélofibrose de risque intermédiaire-2 ou élevé selon le score IPSS (environ 50 % des patients), la médiane de survie globale varie de 2,3 à 4 ans^{4,5}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les manifestations cliniques peuvent inclure une altération de l'état général, de la fièvre, des sueurs, un prurit, une anémie, une pâleur, une splénomégalie, des douleurs abdominales secondaires à la splénomégalie, un état hypermétabolique, des pétéchies, des ecchymoses, des saignements, une hépatomégalie et une hypertension portale^{6,7}.

Ces atteintes et notamment celle sur la qualité de vie sont corroborées par les associations de patients.

La cause la plus fréquente de décès est l'évolution de la myélofibrose vers une leucémie aiguë myéloïde (20%)⁸.

Épidémiologie

L'incidence annuelle est de 0,58 pour 100 000 patients-années en Europe⁸. En France, l'incidence de la myélofibrose est estimée à 520 nouveaux cas par an⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de prise en charge de la splénomégalie et des symptômes associés à une myélofibrose primitive ou secondaire repose sur des recommandations :

- Européennes : ESMO (2015)¹⁰ et le consensus du groupe *European LeukemiaNet* [ELN] (2018)¹¹ ;
- Américaines : *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN] (2023)¹².

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique est le seul traitement potentiellement curatif indiqué habituellement chez les patients ayant une maladie relativement évoluée – à risque intermédiaire ou élevé, mais seule une minorité de patients est éligible pour une greffe (du fait de leur âge et/ou état général et de la nécessité de disponibilité d'un donneur compatible).

⁴ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-901

⁵ Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:801–821.

⁶ Orphanet. Myélofibrose primitive. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=824

⁷ SFH. La myélofibrose primitive. Information patient. Disponible sur [myelofibrose_primitive.pdf](https://www.mylfibrose-primitive.pdf) (hematologie.net)

⁸ EMA. EPAR – INREBIC (fédratinib) du 10 décembre 2020. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Saint-Maurice: Santé publique France, 2019.

¹⁰ Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26.

¹¹ Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European leukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-69.

¹² National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloproliferative Neoplasms. V3.2023 – 25/10/2023

Pour les patients non éligibles à la greffe, la prise en charge dépend du niveau de risque de la myélofibrose (score IPSS) et de la symptomatologie du patient. Elle vise à améliorer les symptômes soit constitutionnels, soit directement associés à la splénomégalie et/ou à corriger les anomalies de l'hématopoïèse.

Un traitement systémique ne sera proposé que chez les patients symptomatiques.

L'hydroxyurée est utilisée en pratique courante, sur la base d'un bénéfice mal établi dans des études anciennes. Il est principalement recommandé chez les patients à faible risque et à risque intermédiaire-1.

L'interféron alfa peut être également utilisé, tout comme le lenalidomide ou le thalidomide. Les agents stimulant l'érythropoïèse ainsi que le danazol sont utilisés pour améliorer l'anémie associée à la myélofibrose. Des transfusions itératives sont souvent nécessaires pour contrôler l'anémie.

Chez les patients inéligibles à l'allogreffe, et ayant un risque intermédiaire ou élevé, les traitements recommandés sont les inhibiteurs de JAK. L'inclusion dans une étude clinique est également recommandée.

La spécialité **JAKAVI (ruxolitinib)** a été est le premier inhibiteur de JAK (cible JAK1 et JAK2) ayant obtenu une AMM dans le traitement de la myélofibrose. JAKAVI (ruxolitinib) est recommandé en première intention chez les patients symptomatiques ayant un risque intermédiaire-2 ou élevé dans le traitement de la splénomégalie liée à la myélofibrose¹³. Chez les patients symptomatiques ayant un risque intermédiaire-1 avec une splénomégalie hautement symptomatique (ex : présence de symptômes locaux, ou réduction de la prise alimentaire), JAKAVI (ruxolitinib) est également recommandé en première intention selon les recommandations de l'ELN (2018)¹¹.

Depuis 2021, **INREBIC (fédratinib)** est le deuxième inhibiteur de JAK (cible JAK2 plus spécifiquement) ayant obtenu une AMM dans le traitement de la myélofibrose. Selon l'avis de la commission en date du 15 décembre 2021¹ :

- « Chez les patients naïfs d'inhibiteur de JAK, en l'absence de données comparatives, la place d'INREBIC (fédratinib) par rapport à JAKAVI (ruxolitinib) ne peut pas être déterminée.
- Chez les patients ayant été traités par le ruxolitinib, INREBIC (fédratinib) est une option de traitement mais il persiste des incertitudes sur son apport du fait de l'absence de démarche comparative et de la définition non consensuelle de la résistance au ruxolitinib ».

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
--------------------------	---------------------	-------------------	-----	------

Inhibiteur de JAK

¹³ HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant la spécialité JAKAVI (ruxolitinib). Réévaluation. 06/07/2016.

INREBIC (fédratinib) Novartis	Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.	15/12/2021 (inscription)	Modéré	ASMR V dans la stratégie actuelle incluant JAKAVI (ruxolitinib) pour le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle et précédemment traités par ruxolitinib.
----------------------------------	---	-----------------------------	--------	---

En cas d'échec ou d'intolérance au ruxolitinib, aucun traitement en dehors d'INREBIC (fédratinib) ne dispose d'une AMM dans le traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la myélofibrose.

Des traitements tels que l'hydroxyurée, les corticoïdes, le lénalidomide, le thalidomide, les corticostéroïdes ou l'interféron alpha peuvent être utilisés en pratique à ce stade de la maladie bien que les données étayant leur efficacité soient limitées et que ces médicaments soient utilisés hors-AMM. Ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique est le seul traitement potentiellement curatif indiqué habituellement chez les patients ayant une maladie relativement évoluée – à risque intermédiaire ou élevé, mais seule une minorité de patients est éligible pour une greffe (du fait de leur âge et/ou état général et de la nécessité de disponibilité d'un donneur compatible).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de OMJJARA (momélotinib) repose sur deux études cliniques de phase 3, réalisées chez des patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocyémie essentielle (MF post-TE), précédemment traités par ruxolitinib :

- l'étude SIMPLIFY-2 ayant comparé le momélotinib au meilleur traitement disponible ;
- l'étude MOMENTUM ayant comparé le momélotinib au danazol.

Le laboratoire a également fourni les données relatives à l'étude SIMPLIFY-1. Elle a concerné des patients naïfs de tout traitement par inhibiteur de JAK. Elle ne sera pas décrite étant donné qu'elle est en dehors du périmètre de la présente demande.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude SIMPLIFY-2

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de momélotinib par rapport au meilleur traitement disponible [MTD] (« *best available therapy* »), en termes de réponse splénique à la semaine 24, chez 156 patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocythémie essentielle (MF post-TE), et précédemment traités par ruxolitinib.

L'étude a débuté le 23/07/2014 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 28/07/2016.

Les principaux critères d'inclusion étaient notamment :

- Patients âgés de 18 ans et plus avec un diagnostic confirmé de MFP ou MF post-PV ou post-TE à un stade intermédiaire-2 ou risque élevé selon le DIPSS ;
- Splénomégalie (au moins 5 cm sous le bord costal gauche) ;
- Avoir précédemment été traités par ruxolitinib et :
 - avoir eu besoin une transfusion de culots sanguins sous traitement ;
 - ou avoir eu une adaptation posologique < 20mg deux fois par jour à l'instauration ou en cours de traitement par ruxolitinib, et avoir eu au moins un événement indésirable de type thrombopénie ou anémie ou hématome de grades 3 et plus.

Il est à noter qu'aucune période de wash-out n'était prévue entre la fin du traitement par ruxolitinib et la randomisation puis la mise sous traitement par momélotinib.

La durée de la phase randomisée, en ouvert, de l'étude a été de 24 semaines. Tous les patients pouvaient entrer dans la phase d'extension en ouvert afin de recevoir le momélotinib, pour un suivi maximum de 5 ans.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 ;1) pour recevoir le

- **Groupe momélotinib (n=104)** : momélotinib 200 mg, une fois par jour par voie orale ;
- **Groupe MTD [meilleur traitement disponible] (n=52)** : le traitement pouvait être l'hydroxyurée, un corticostéroïde, un agent stimulant l'érythropoïèse, un interféron, ...

Il est à noter que les patients du groupe momélotinib ne pouvaient pas recevoir d'autre traitement pour leur myélofibrose incluant notamment les agents stimulant l'érythropoïèse.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la dépendance transfusionnelle (oui/non) et le score total des symptômes (STS ou *Total Symptom Score* [TSS])¹⁴ à l'inclusion (< 18 ou ≥ 18).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été le taux de réponse splénique à la semaine 24, définie comme la proportion de patients ayant une réduction de leur splénomégalie d'au moins 35% par rapport à la valeur à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) ont été :

¹⁴ STS = score total des symptômes obtenu en répondant au questionnaire modifié MPN-SAF version 2 (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*). Le MPN-SAF permet l'évaluation de 8 symptômes de la myélofibrose (fatigue, sueurs nocturnes, prurit, inconfort abdominal, douleur sous les côtes gauches, satiété précoce, douleur osseuse et inactivité) pour lesquels les patients attribuent un score allant de 0 (absent) à 10 (pire imaginable). Le score total est de 70 points au maximum (n'inclut pas le résultat de l'item inactivité).

1. Le taux de réponse selon le STS à la semaine 24 défini par la proportion de patients ayant eu une réduction du score d'au moins 50% par rapport au score obtenu à l'inclusion ;
2. Le taux d'incidence de transfusions défini par le nombre moyen par patient-mois de transfusions de culots sanguins qui n'était pas associées à un saignement cliniquement significatif ;
3. Le taux de réponse selon l'indépendance transfusionnelle à la semaine 24 défini par la proportion de patients n'ayant eu aucune transfusion de culots sanguins et un taux d'hémoglobine jamais inférieur à 8 g/dL au cours des 12 semaines précédentes, à l'exclusion des cas associés à des saignements cliniquement significatifs ;
4. Le taux de réponse selon la dépendance transfusionnelle à la semaine 24 défini par la proportion de patients ayant reçu au moins 4 unités de culots sanguins ou qui ont eu un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dL durant les 8 semaines précédentes, à l'exclusion des cas associés à des saignements cliniquement significatifs.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 156 patients a été randomisés avec 102 dans le groupe momélotinib et 54 dans le groupe MTD.

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après. L'âge moyen des patients était de 67,4 ans, majoritairement atteints d'une myélofibrose primitive avec un diagnostic initial depuis 5 ans et demi en moyenne. Les patients avaient, pour plus de la moitié, un risque intermédiaire-1 ou plus, et les trois-quarts environ avait un taux d'hémoglobine à l'inclusion $\geq$ 8g/dL. Un peu plus de la moitié avait une dépendance transfusionnelle (54,5% des patients).

Le score médian STS au questionnaire modifié MPN-SAF version 2 à l'inclusion était de 15,6 (min-max : 0-57) dans le groupe momélotinib et de 15,9 (min-max : 0-56) dans le groupe MTD.

Tableau 2 - Caractéristiques des patients à l'inclusion - Etude SIMPLIFY-2

	Momélotinib (N = 102)	Meilleur traitement disponible (N = 54)	Total (N = 156)
Age (années)			
Moyenne (ET)	66,4 (8,13)	69,4 (7,42)	67,4 (8,0)
Médiane	67,0	69,5	68,0
Min ; Max	41-92	52-82	41-92
Sexe à la naissance, n (%)			
Masculin	69 (66,3)	24 (46,2)	93 (59,6)
Féminin	35 (33,7)	28 (53,8)	63 (40,4)
Diagnostic de myélofibrose, n (%)			
Myélofibrose primitive	64 (61,5)	30 (57,7)	94 (60,3)
Myélofibrose secondaire à polyglobulie de Vaquez	18 (17,3)	12 (23,1)	30 (19,2)
Myélofibrose secondaire à thrombocytémie essentielle	22 (21,2)	10 (19,2)	32 (20,5)
Délai depuis le diagnostic initial, années			

Moyenne (écart-type)	5,8 (6,02)	5,3 (4,56)	5,6 (5,57)
Durée du traitement par ruxolitinib, avant la randomisation, n (%)			
< 12 semaines	16 (15,4)	10 (19,2)	26 (6,7)
≥ 12 semaines	75 (72,1)	33 (63,5)	108 (69,2)
Donnée manquante	13 (12,5)	9 (17,3)	22 (14,1)
Catégorie DIPSS, n (%)			
Risque faible (0 point)	0	0	0
Risque intermédiaire-1 (1-2 points)	23 (22,1)	16 (30,8)	39 (25,0)
Risque intermédiaire-2 (3-4 points)	62 (59,6)	28 (53,8)	90 (57,7)
Risque élevé (5-6 points)	19 (18,3)	8 (15,4)	27 (17,3)
Statut mutation JAK2^{V617F}, n (%)			
Positif	70 (66,3)	37 (71,2)	107 (68,6)
Négatif	31 (29,9)	12 (23,1)	43 (27,6)
Inconnu	3 (2,9)	3 (5,8)	6 (3,8)
Taux d'hémoglobine			
< 8 g/dL	27 (26,0)	6 (11,5)	33 (21,2)
≥ 8 g/dL	77 (74,0)	46 (88,5)	123 (78,8)
< 10 g/dL	66 (63,5)	39 (75,0)	105 (67,3)
≥ 10 g/dL	38 (36,5)	13 (25,0)	51 (32,7)
Dépendance à la transfusion			
Oui	58 (55,8)	27 (51,9)	85 (54,5)
Non	46 (44,2)	25 (48,1)	71 (45,5)

Il est à noter que pendant le traitement antérieur par ruxolitinib :

- 63,5% des patients (56,7% dans le groupe momélotinib et 76,9% dans le groupe MTD) avaient reçu au moins une transfusion de culots sanguins ;
- Respectivement 57,7% et 38,5% des patients dans chaque groupe ont eu une réduction de la dose de ruxolitinib < 20 mg deux fois par jour, en raison d'une anémie de grades ≥ 3 (34,6% et 21,2%), d'une thrombopénie de grades ≥ 3 (24% et 15,4%) et moins fréquemment d'un hématome de grades ≥ 3 (5,8% et 3,8%).

Au cours de l'étude, les patients du groupe MTD recevaient :

- ruxolitinib (n=46 ; 88,5%) ; la posologie maximale reçue était comprise entre 5 et 10mg deux fois par jour pour un tiers des patients, ≤ 5 mg deux fois par jour pour un quart des patients.
- hydroxyurée (n=12 ; 23,1%)
- corticostéroïdes (n=6 ; 11,5%)
- danazol (n=3 ; 5,8%) ;
- agent stimulant l'érythropoïèse (n=2 ; 3,8%)
- aucun traitement (n=2 ; 3,8%).

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 24, dans la population ITT, aucune différence significative n'a été démontrée sur le taux de réponse splénique entre les deux groupes : 7 patients du groupe momélotinib (6,7%) et 3

patients du groupe MTD (5,8%) ont eu une réduction du volume splénique d'au moins 35% (différence des proportions de 0,01 IC_{95%} [-0,09, 0,10]).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le momélotinib et le meilleur traitement disponible pour le critère principal, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés ultérieurs. Les résultats ne seront donc pas présentés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude MOMENTUM

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de momélotinib par rapport au danazol, en termes de taux de réponse STS-MFSAF¹⁵ à la semaine 24 et d'indépendance transfusionnelle à la semaine 24, chez 195 patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocythémie essentielle (MF post-TE), et précédemment traités par ruxolitinib.

L'étude a débuté le 24/04/2020 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 03/12/2021.

Les principaux critères d'inclusion étaient notamment :

- Patients âgés de 18 ans et plus avec un diagnostic confirmé de MFP ou MF post-PV ou post-TE à un stade intermédiaire-1 ou intermédiaire-2 ou risque élevé selon le DIPSS ;
- Être symptomatique avec un score STS d'au moins 10 ;
- Avoir une anémie :
 - Et avoir reçu une transfusion dans les 28 jours précédant le J1 de la sélection, avec une hémoglobine pré-transfusionnelle < 10 g/dL (si un sujet a reçu une transfusion après le J1 mais avant la randomisation, cette valeur d'hémoglobine avant la transfusion a été utilisée pour l'éligibilité),
 - Pour les patients sans traitement en cours par inhibiteur de JAK lors de la sélection : Hb < 10 g/dL durant la période d'inclusion ;
 - Pour les patients recevant un traitement par inhibiteur de JAK lors de la sélection : Hb < 10 g/dL durant la période de sélection ;
- Splénomégalie (au moins 5 cm sous le bord costal gauche ou ≥ 450 cm³ à l'imagerie) ;
- Avoir précédemment été traités par ruxolitinib pendant au moins 90 jours (ou au moins 28 jours en cas de nécessité d'une transfusion de culots sanguins ou d'événement indésirable de grades 3-4 de type thrombopénie, anémie ou hématome) ;

¹⁵ STS = score total des symptômes obtenu en répondant au questionnaire MFSAF version 4.0 [2017] (Myelofibrosis Symptom Assessment Form). Le MFSAF permet l'évaluation de 7 symptômes de la myélofibrose (fatigue, sueurs nocturnes, prurit, inconfort abdominal, douleur sous les côtes gauches, satiété précoce et douleur osseuse) pour lesquels les patients attribuent un score allant de 0 (absent) à 10 (pire imaginable). Le score total est de 70 points au maximum.

Il est à noter qu'une période de wash-out de 14 jours (après une période de décroissance de dose durant 7 jours) était prévue entre la fin du traitement par ruxolitinib, et le jour 1 de la sélection, dans l'étude MOMENTUM.

Une période de sélection de 6 semaines était prévue avant la randomisation, pendant laquelle les patients encore traités par ruxolitinib réduisaient progressivement la dose. Une période d'inclusion de 7 jours précédait la randomisation.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 24 semaines. Tous les patients du groupe momélotinib pouvaient poursuivre le suivi dans la phase d'extension en ouvert afin de recevoir pour une durée maximum d'environ 4 ans. Les patients du groupe danazol pouvaient switcher dans le groupe momélotinib ou continuer à être suivis en étant traités par danazol.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 ;1) pour recevoir le

- **Groupe momélotinib (n=130)** : momélotinib 200 mg, une fois par jour par voie orale (+ placebo de danazol) ;
- **Groupe danazol (n=65)** : danazol à la posologie initiale de 300mg deux fois par jour par voie orale (+ placebo de momélotinib)

Des adaptations posologiques étaient prévues dans les deux groupes en cas d'événement indésirable (notamment en cas d'hématotoxicité).

Il est à noter que les patients du groupe momélotinib ne pouvaient pas recevoir d'autre traitement pour leur myélofibrose comme les agents stimulant l'érythropoïèse par exemple.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le score total des symptômes (STS ou *Total Symptom Score* [TSS])¹⁴ à l'inclusion (< 22 ou ≥ 22), la longueur de la rate palpable sous le rebord costal gauche (< 12 cm vs ≥ 12 cm), le nombre d'unités de globules rouges ou de sang total transfusées dans les 8 semaines précédant la randomisation (0, 1-4, ≥ 5 unités), et le centre de l'étude.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux ont été¹⁶ :

1. **le taux de réponse STS (questionnaire MFSAF)¹⁷ à la semaine 24** (*questionnaire présent en annexe*), définie par le nombre de patients ayant eu une réduction $\geq 50\%$ du score STS par rapport à l'inclusion ;
2. **le taux d'indépendance transfusionnelle à la semaine 24**, défini par la proportion de patients transfusion-indépendants au cours des 12 dernières semaines de la période de traitement randomisée en double aveugle de 24 semaines. Les patients répondant aux critères suivants étaient considérés transfusion-indépendants à la semaine 24 :
 - ➔ Absence de transfusion de globules rouges ou de sang total et pas de taux d'Hb < 8 g/dL (sauf en cas de saignement clinique manifeste) pendant ≥ 12 semaines immédiatement avant la visite de la semaine 24 ;

¹⁶ Un seul critère de jugement principal était initialement prévu (le taux d'indépendance à la transfusion). Un amendement au protocole a été réalisé suite aux recommandations de la FDA le 24/01/2019 (score STS défini comme critère principal). Une recommandation du CHMP en date du 23/09/2019 a ensuite été prise en compte avec le choix de co-critères principaux.

¹⁷ Le questionnaire MFSAF comprends 7 items (fatigue, sueurs nocturnes, prurit, inconfort abdominal, douleur sous les côtes gauches, satiété précoce et douleur osseuse) pour lesquels les patients attribuent un score allant de 0 (absent) à 10 (pire imaginable). Le score total est de 70 points au maximum.

- ➔ Au moins 2 évaluations de l'Hb avec un délai entre la première et la dernière évaluation de l'Hb ≥ 42 jours dans la période de 12 semaines ;
- ➔ Visite de la semaine 24 au plus tôt le jour 161 et au plus tard le jour 176.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) ont été :

1. Taux de réponse splénique à la semaine 24, défini par la proportion de patients présentant une réponse splénique sur la base d'une réduction $\geq 25\%$ du volume de la rate à la fin de la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
2. La variation du score STS MFSAF à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, au cours des 28 jours précédant la fin de la semaine 24
3. Le taux de réponse splénique à la semaine 24, défini par la proportion de patients présentant une réponse splénique sur la base d'une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate à la fin de la semaine 24 par rapport à l'inclusion.
4. Le taux d'absence de transfusion à la semaine 24, défini par la proportion de patients sans aucune unité de globules rouges ou de sang total transfusée au cours des 24 semaines de traitement randomisé en double-aveugle.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement (tels que la durée de la réponse STS MFSAF à la semaine 24, la durée de l'indépendance transfusionnelle, la survie globale,...) sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 195 patients a été randomisé avec 130 dans le groupe momélotinib et 65 dans le groupe MTD.

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après.

L'âge moyen des patients était de 70,4 ans, majoritairement atteints d'une myélofibrose primitive (63,6%). Les patients avaient, pour plus de la moitié, un risque intermédiaire-2 ou plus, et la moitié des patients environ avait un taux d'hémoglobine à l'inclusion $\geq 8\text{g/dL}$. Environ 13% des patients avaient une indépendance transfusionnelle.

Le score moyen STS au questionnaire MFSAF à l'inclusion était de 27,96 dans le groupe momélotinib et de 25,70 dans le groupe danazol.

Tableau 3 - Principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Etude MOMENTUM

	Momélotinib (N = 130)	Danazol (N = 65)	Total (N = 195)
Age (années)			
Moyenne (ET)	69,85 (8,24)	71,46 (6,99)	70,38 (7,86)
Médiane	71,00	72,00	71,00
Min ; Max	38,0 ; 86,0	54,0 ; 86,0	38,0 ; 86,0
Sexe à la naissance, n (%)			
Masculin	79 (60,8)	44 (67,7)	123 (63,1)
Féminin	51 (39,2)	21 (32,3)	72 (36,9)
Diagnostic de myélofibrose, n (%)			
Myélofibrose primitive	78 (60,0)	46 (70,8)	124 (63,6)

Myélofibrose secondaire à polyglobulie de Vaquez	27 (20,8)	11 (16,9)	38 (19,5)
Myélofibrose secondaire à thrombocytémie essentielle	25 (19,2)	8 (12,3)	33 (16,9)
Durée du traitement par ruxolitinib, avant la randomisation, n (%)			
< 12 semaines	3 (2,3)	2 (3,1)	5 (2,6)
≥ 12 semaines	127 (97,7)	63 (96,9)	190 (97,4)
Catégorie DIPSS, n (%)			
Risque faible (0 point)	0	0	0
Risque intermédiaire-1 (1-2 points)	7 (5,4)	3 (4,6)	10 (5,1)
Risque intermédiaire-2 (3-4 points)	72 (55,4)	40 (61,5)	112 (57,4)
Risque élevé (5-6 points)	50 (38,5)	19 (29,2)	69 (35,4)
Statut mutation JAK2, n (%)			
Positif	97 (74,6)	51 (78,5)	148 (75,9)
Négatif	28 (21,5)	12 (18,5)	40 (20,5)
Inconnu	3 (2,3)	0	3 (1,5)
Taux d'hémoglobine			
< 8 g/dL	62 (47,7)	32 (49,2)	94 (48,2)
≥ 8 g/dL	67 (51,5)	33 (50,8)	100 (51,3)
Statut transfusionnel*			
Dépendant	63 (48,5)	34 (52,3)	97 (49,7)
Indépendant	17 (13,1)	10 (15,4)	27 (13,8)
Requérant	50 (38,5)	21 (32,3)	71 (36,4)

* Indépendant transfusionnel défini comme l'absence de transfusion de culots sanguins dans les 12 semaines précédant le J1 d'administration du traitement dans l'étude, et Hb ≥ 8 g/dL. Dépendant transfusionnel défini comme nécessitant ≥ 4 transfusions de culots sanguins 8 semaines précédant le premier jour d'administration, chacune associée à des taux d'Hb ≤ 9,5 g/dL sur le dossier transfusionnel (sauf dans le cas d'un saignement cliniquement manifeste). Requérant des transfusions défini comme ne répondant pas aux 2 définitions précédentes.

Concernant les traitements antérieurs, tous les patients avaient reçu du ruxolitinib et 9 patients (4,6%) avaient également reçu du fédératinib.

Après la période 24 semaines, 37 patients initialement traités par momélotinib n'ont pas poursuivi le traitement dans la phase d'extension en ouvert, 93 l'ont poursuivi.

Il est à noter que 5 patients du groupe danazol ayant interrompu prématurément le traitement randomisé (4 en raison d'une progression splénique, 1 en raison de la survenue d'un EI) ont débuté un traitement en ouvert par momélotinib, et 41 patients au total ont été traités par momélotinib au cours de la phase d'extension en ouvert.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

A la semaine 24, dans la population ITT, momélotinib a démontré sa supériorité sur la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes (STS) selon le questionnaire MF-SAF : 24,62% des patients dans le groupe momélotinib versus 9,23% des patients dans le groupe danazol soit une différence entre les deux groupes de 15,67% (IC_{95%} [5,54 ;

25,81], $p=0,0095$). Le poids de chacun des items du critère composite « score total des symptômes » est présenté à titre informatif en annexe de l'avis.

A la semaine 24, aucune différence significative n'a été démontrée sur le taux d'indépendance transfusionnelle : 30% dans le groupe momélotinib versus 20% dans le groupe danazol, soit une différence stratifiée de 13,58% (IC_{95%} [1,86 ; 25,30], $p=0,0116$, NS). Le protocole prévoyait de tester la non-infériorité du momélotinib par rapport au danazol en cas de non-démonstration de la supériorité. Cependant, du fait de limites méthodologiques notamment sur le choix de la marge de non-infériorité, le résultat de ce test ne peut être interprété de façon robuste.

Le choix du comparateur danazol soulève un questionnement sur :

- sa place dans la pratique courante qui est désuète
- sa sélection en tant que médicament agissant sur les symptômes (co-critère de jugement principal) alors que ceci n'est à ce jour pas établi et que son activité porte plutôt sur la correction de l'anémie.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats négatifs sur le critère d'indépendance transfusionnelle conduisant à une interruption de l'analyse hiérarchique des critères secondaires. Par conséquent, ces résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients évaluée par EORTC QLQ-C30 est exploratoire et ne permet pas de tirer de conclusion formelle à partir de ces données.

3.3 Profil de tolérance

Etude SIMPLIFY-2

Durant la phase de double-aveugle (24 semaines), la durée moyenne d'exposition au traitement a été de 23,9 semaines dans le groupe momélotinib et de 24,1 semaines dans le groupe « meilleur traitement disponible ». La population de tolérance était composée des 104 patients du groupe momélotinib et des 52 patients du groupe MTD.

La quasi-totalité des patients ont eu un événement indésirable (EI) : 97,1% dans le groupe momélotinib et 88,5% dans le groupe MTD (cf. tableau 5 en annexes).

Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ont été d'ordre hématologique avec 13,5% d'anémie, 10,6% de thrombopénie dans le groupe momélotinib, et respectivement 17,3% et 5,8% dans le groupe MTD.

Etude MOMENTUM

Durant la phase de double-aveugle (24 semaines), la durée moyenne d'exposition au traitement a été de 20,61 semaines dans le groupe momélotinib et de 17,29 semaines dans le groupe danazol. La population de tolérance était composée des 130 patients du groupe momélotinib et des 65 patients du groupe danazol.

La quasi-totalité des patients ont eu un événement indésirable (EI) : 93,8% dans le groupe momélotinib et 95,4% dans le groupe danazol (cf. tableau 4 en annexes).

Durée la période en double aveugle, **les EI les plus fréquemment rapportés** étaient la thrombopénie et la diarrhée (22,3% chacun), les nausées (16,2%), l'asthénie (13,1%), l'anémie (11,5%), la perte de

poids et le prurit (10,8% chacun) dans le groupe momélotinib, et l'anémie et l'augmentation de la créatinine sanguine (15,4% chacun), la dyspnée et l'œdème périphérique (13,8% chacun), l'insuffisance rénale aiguë (12,3%), la fatigue, le prurit et la thrombopénie (10,8% chacun) dans le groupe danazol.

Les EI de grades ≥ 3 ont concerné respectivement 70 (53,8%) patients du groupe momélotinib et 42 (64,6%) patients du groupe danazol. Les plus fréquents étant d'ordre hématologique dans le groupe momélotinib avec une thrombopénie (16,9%) et une anémie (7,7%), et dans le groupe danazol une anémie (10,8%), une insuffisance rénale aiguë et une pneumonie (9,2% chacun). Ceux considérés comme liés au traitement ont concerné 32 (24,6%) et 16 (24,6%) patients.

Les EI graves ont concerné 45 (34,6%) et 26 (40%) patients. Le plus fréquemment rapporté était l'anémie dans le groupe momélotinib (3,8%) et la pneumonie dans le groupe danazol (9,2%).

Les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement ont concerné 23 (17,7%) des patients du groupe momélotinib) et 15 (23,1%) des patients du groupe danazol.

Seize patients du groupe momélotinib et 11 patients du groupe danazol ont présenté un EI ayant conduit au décès ; l'EI a été considéré comme lié au traitement pour 2 patients du groupe danazol (choc cardiogénique, hématome sous-dural), et aucun patient du groupe momélotinib.

Autres EI d'intérêt particulier

Dans les trois études cliniques randomisées, 39,7% des patients (178/448) traités par le momélotinib ont présenté une **infection**, dont 10,5% des patients (47/448) qui ont présenté une infection sévère de grades ≥ 3 .

Dans les trois études cliniques randomisées, 8,7 % des patients (39/448) traités par le momélotinib ont présenté une **neuropathie périphérique**, majoritairement de grades 1-2 et qui a très peu conduit à un arrêt du traitement (0,7%).

Des événements de type cardiovasculaire graves « MACE » (*Major adverse cardiovascular events*) ont été rapportés dans l'étude MOMENTUM : 2 patients (1,5%) dans le groupe momélotinib et 3 patients (4,6%) dans le groupe danazol ont rapporté un EI de type MACE, tous de grades ≥ 3 et considérés comme grave durant la période en double-aveugle ; durant la période d'extension en ouvert, 3 patients (2,2%) ont rapporté un EI de type MACE. L'évolution a été fatale pour 2 patients ayant reçu momélotinib, et 3 patients ayant reçu danazol.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.5 Programme d'études

Sans objet

4. Discussion

Au total, la demande d'accès précoce pré-AMM de OMJJARA (momélotinib) repose sur deux études de phase 3 (SIMPLIFY-2 et MOMENTUM) réalisées chez un total de 351 patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocythémie essentielle (MF post-TE), précédemment traités par ruxolitinib.

Dans l'étude SIMPLIFY-2, à la semaine 24, dans la population ITT, aucune différence significative n'a été démontrée sur le taux de réponse splénique (réduction de leur splénomégalie d'au moins 35% par rapport à la valeur à l'inclusion ; critère de jugement principal) entre les deux groupes : 7 patients du groupe momélotinib (6,7%) et 3 patients du groupe MTD (5,8%) ont eu une réduction du volume splénique d'au moins 35% (différence des proportions de 0.01 IC_{95%} [-0.09, 0.10]).

Dans l'étude MOMENTUM, momélotinib a démontré sa supériorité sur le taux de réponse défini par la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes (STS) selon le questionnaire MFSAF : 24,62% des patients dans le groupe momélotinib versus 9,23% des patients dans le groupe danazol soit une différence entre les deux groupes de 15,67% (IC_{95%} [5,54 ; 25,81], p=0,0095). En revanche, aucune différence significative n'a été démontrée sur le taux d'indépendance transfusionnelle, co-critère de jugement principal.

En termes de tolérance, momélotinib a un profil de tolérance marqué par une hématotoxicité, un risque d'infection et des neuropathies périphériques.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- aucune conclusion ne peut être tirée sur le bénéfice clinique du momélotinib en termes de survie globale ;
- le bénéfice en termes d'indépendance transfusionnelle n'a pas été démontré (une non infériorité a été testée mais ne peut être interprétée de façon robuste) ;
- le bénéfice en termes de réduction de la splénomégalie n'a pas été démontrée également du fait d'un résultat non significatif dans l'étude SIMPLIFY-2, et d'une interprétation rendue difficile des critères secondaires hiérarchisés dans l'étude MOMENTUM ;
- danazol (comparateur dans l'étude MOMENTUM) ne semble pas être cliniquement pertinent car peu utilisé en pratique ;
- le positionnement de momélotinib par rapport au fédératinib ne peut être déterminé en l'absence de données comparatives ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie via le questionnaire EORTC QLQ-C30, l'analyse étant exploratoire ;
- les données de tolérance sont limitées en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 2 ans dans l'étude ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance +/- limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 OMJJARA (momélotinib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la médiane de survie chez les patients ayant une myélofibrose de risque intermédiaire-2 ou élevé selon le score IPSS (environ 50 % des patients) varie entre 2,3 et 4 ans, et que la qualité de vie des patients est fortement impactée.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés symptomatiques, notamment l'hydroxyurée ou l'interféron alpha pégylé en cas d'hyperleucocytose ou bien les agents stimulant l'érythropoïèse en cas d'anémie. A noter que l'allogreffe demeure à ce jour le seul traitement curatif.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée, car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, dans la mesure où :

- aucune différence n'a été démontrée versus le meilleur traitement disponible en termes de réduction splénique dans l'étude SIMPLIFY-2,
- le choix du comparateur danazol dans l'étude MOMENTUM n'est pas cliniquement pertinent rendant difficile l'interprétation des résultats, dont seule la réduction d'au moins 50% du STS (questionnaire MFSAF) a été statistiquement significative mais par rapport à un médicament pour lequel il n'est pas reconnu un effet sur les symptômes ;
- aucun impact en survie globale n'a été démontré dans les études fournies ;

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais les limites soulevées ci-dessus ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ; de ce fait, il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de OMJJARA (momélotinib) dans l'indication « Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK) ».

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. Annexes

Formulaire d'évaluation journalière des symptômes de la myélofibrose

version 4.0 (MFSAF v4.0 Formulaire Journalier)

Questions :

Au cours des dernières 24 heures, quelle était l'intensité du pire épuisement (fatigue) que vous avez éprouvé ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aucune

La pire imaginable

Au cours des dernières 24 heures, quelle était l'intensité des pires sueurs nocturnes (ou rougissement ou sensation de chaleur) que vous avez éprouvées ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aucune

La pire imaginable

Au cours des dernières 24 heures, quelle était l'intensité des pires démangeaisons que vous avez éprouvées ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aucune

La pire imaginable

Au cours des dernières 24 heures, quelle était l'intensité du pire inconfort abdominal (sensation de pression ou ballonnements [gonflements]) que vous avez éprouvé ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aucune

La pire imaginable

Au cours des dernières 24 heures, quelle était l'intensité de la pire douleur que vous avez éprouvée sous les côtes du côté gauche ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aucune

La pire imaginable

Au cours des dernières 24 heures, quelle était la pire sensation d'être rassasié(e) (sensation de satiété) que vous avez éprouvée après avoir commencé à manger ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aucune

La pire imaginable

Au cours des dernières 24 heures, quelle était l'intensité de la pire douleur osseuse (pas une douleur articulaire ou arthritique) que vous avez éprouvée ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aucune

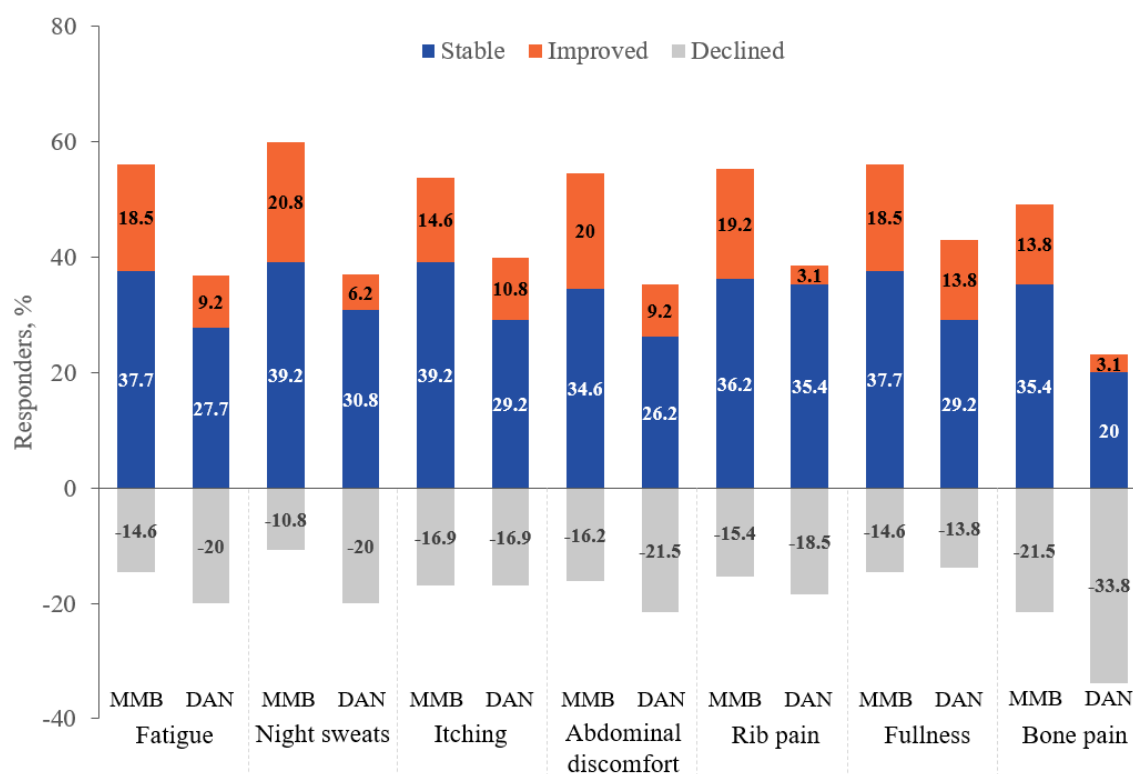
La pire imaginable

Myelofibrosis Symptom Assessment Form version 4.0 Diary (MFSAF v4.0 Diary)

© 2010-2016 Mayo Clinic. All rights reserved.

(French Universal)

Figure 1 : Détail de l'évolution des items du questionnaire MFSAF entre la semaine 24 et l'inclusion



Improved was defined as a reduction from baseline $\geq$ MCT (≥ 3 -point score reduction), stable was defined as ≥ 0 - to < 3 -point score reduction from baseline, and declined/worsened was defined as < 0 -point reduction from baseline. Data were missing for 29.2% in the MMB arm and 43.1% in the DAN arm.

DAN, danazol; MCT, meaningful change threshold; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib.

Tableau 4 - Descriptif général des EI - Etude MOMENTUM

Patients avec ≥ 1 évènement	momélotinib (N = 130)	danazol (N = 65)
Tout évènement, n (%)	122 (93,8%)	62 (95,4%)
Grade ≥ 3	70 (53,8%)	42 (64,6%)
Lié au traitement	75 (57,7%)	29 (44,6%)
Grave	45 (34,6%)	26 (40,0%)
Lié au traitement	11 (8,5%)	5 (7,7%)

Fatal	16 (12,3%)	11 (16,9%)
-------	------------	------------

Tableau 5 - Descriptif général des EI - Etude SIMPLIFY-2

Patients avec ≥ 1 évènement	momélotinib (N = 104)	MTD (N = 52)
Tout évènement, n (%)	101 (97,1)	46 (88,5)
Grade ≥ 3	60 (57,7)	22 (42,3)
<i>Lié au traitement</i>	32 (30,8)	9 (17,3)
Grave	37 (35,6)	12 (23,1)
<i>Lié au traitement</i>	12 (11,5)	2 (3,8)
Fatal	6 (5,8)	4 (7,7)