



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. OMJJARA - Examen – Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à OMJJARA.

Un chef de projet, pour la HAS.- Monsieur Drevon a eu un événement de dernière minute qui l'empêche d'être parmi nous. Si vous êtes d'accord, je lirais les principales conclusions de son rapport.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord, je pense que vous avez tous eu le rapport donc d'accord. Le chef de projet va donc présenter le dossier. Les rapporteurs internes sont Sylvie Castaigne et Sylvie Chevret. Il y a une contribution de Vivre avec une NMP.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Drevon en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous examinons la demande d'inscription de la spécialité OMJJARA, à base de momélotinib. Il s'agit d'un inhibiteur de JAK pour une inscription en ville et à l'hôpital dans l'indication AMM suivante : le 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 thrombocytémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de Janus Kinase ou qui ont été traités par le ruxolitinib (JAK-2i).

L'AMM centralisée a été obtenue le 25 janvier dernier. Il est à noter qu'une demande d'accès précoce avait été déposée en 2023 chez des patients en échec, non-éligibles ou intolérants aux autres inhibiteurs de JAK et que l'accès précoce avait été refusé.

Cette spécialité était tout de même disponible en accès compassionnel dans la même indication que celle que je viens de vous citer, donc chez les patients en échec, intolérants ou inéligibles aux autres anti-JAK. Pour ce dossier de droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie chez les patients prétraités par ruxolitinib et une ASMR V dans la stratégie chez les patients naïfs d'anti-JAK. Il ne revendique pas d'ISP.

Je laisserai Sylvie Castaigne revenir sur la stratégie thérapeutique si nécessaire, mais en quelques mots, l'allogreffe est le seul traitement potentiellement curatif. Les anti-JAK s'adressent à des patients qui sont non éligibles à la greffe, symptomatiques. La mise en place du traitement prend en compte notamment le niveau de risque de la myélofibrose avec le score IPSS au diagnostic.

Les objectifs de la prise en charge sont avant tout l'amélioration des symptômes, notamment liés à la splénomégalie et/ou à corriger les anomalies de l'hématopoïèse. En effet, cette pathologie a un fort impact sur la qualité de vie des patients, avec des cytopénies importantes.

Les options thérapeutiques possibles sont notamment, et en prenant en compte le tableau clinique du patient, l'hydroxyurée, le lénalidomide, thalidomide, les agents stimulants l'érythropoïèse, le danazol qui est un des comparateurs de l'étude, et également les

inhibiteurs de JAK avec JAKAVI (ruxolitinib), et INREBIC (fédratinib), qui ont tous les deux l'AMM dans cette indication-là, sans précision sur l'anémie des patients.

Concernant les données cliniques, je vais essayer d'être synthétique. Nous avons trois études de phase 3. On commence avec la première étude à gauche, SIMPLIFY-1. Il s'agit d'une étude de phase 3 de non-infériorité en double aveugle versus ruxolitinib qui a été réalisée chez un peu plus de 400 patients naïfs de traitement par anti-JAK.

La non-infériorité a été démontrée sur le critère de jugement principal qui est le taux de réponse splénique à la semaine 24, qui correspond donc à une réduction de la taille de la rate d'au moins 35 % entre la semaine 24 et l'inclusion. La non-infériorité n'a par contre pas été démontrée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé numéro 1 qui était le score total des symptômes, ce qui a interrompu la séquence hiérarchique.

Si nous passons maintenant aux patients préalablement traités par ruxolitinib, il y a donc deux études que nous avons déjà vues pour l'accès précoce en 2023 : l'étude SIMPLIFY-2 et l'étude MOMENTUM, deux études de phase 3 randomisées de supériorité.

Pour SIMPLIFY-2, momélotinib était comparé au meilleur traitement disponible, qui en l'occurrence était dans plus de 80 % des cas le ruxolitinib. Il est à noter qu'aucune période de wash-out entre le précédent traitement par ruxolitinib et le traitement reçu au cours de l'étude n'était prévue. Il est à noter qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le critère principal de réduction splénique.

Pour l'étude MOMENTUM, le comparateur était le danazol, un traitement utilisé dans certains cas historiquement pour améliorer l'anémie associée à la myélofibrose. Cette fois, on a une période de wash-out de trois semaines après l'arrêt du traitement par ruxolitinib qui était prévue au protocole. Là, nous avons une supériorité de momélotinib qui a été démontrée sur une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes entre la semaine 24 et l'inclusion.

En revanche, la supériorité n'a pas été démontrée sur le co-critère principal qui était l'indépendance transfusionnelle à la semaine 24. Il est à noter que le protocole prévoyait de tester une non-infériorité sur ce critère et je laisserai Sylvie Chevret revenir dessus.

Les principaux points de discussion sont les suivants. Tout d'abord, concernant les patients naïfs de traitement par anti-JAK, nos experts reviendront dessus, il y a les caractéristiques des patients en termes de taux d'hémoglobine à l'inclusion et de besoin transfusionnel. Se pose également la question de la non-infériorité et de la façon dont celle-ci a été démontrée, et je laisserai Sylvie Chevret revenir dessus, notamment sur le choix des marges utilisées pour démontrer la non-infériorité. Il y a enfin l'impact sur la qualité de vie ou en termes d'indépendance transfusionnelle qui n'a pas été démontré dans cette étude.

Pour les patients prétraités par anti-JAK, sur les études SIMPLIFY-2 et MOMENTUM, nos experts reviendront notamment sur le bénéfice sur l'évolution du score total des symptômes qui a été démontré versus danazol et la pertinence clinique de ce comparateur sera rediscutée. La supériorité en termes d'indépendance transfusionnelle n'a pas été démontrée, le bénéfice en termes de réduction de la splénomégalie n'a pas été démontré dans

l'étude SIMPLIFY-2, et il y a le positionnement de momélotinib par rapport au fédératinib, ce deuxième anticorps anti-JAK qui est arrivé en 2021 sur le marché, qui ne peut donc être déterminé en l'absence de données comparatives.

Je vais laisser la parole pour la contribution.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui présente la contribution ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Vivre avec une NMP — pour néoplasie myéloproliférative — est une jeune association créée en 2021, non agréée, qui revendique plusieurs centaines d'adhérents et de soutiens.

Sur l'impact de la maladie, ils ont fait une enquête auprès de 178 personnes qui ont répondu à un questionnaire. C'est sous forme de graphiques. Je vais juste citer les trois premiers items les plus importants par gravité et par fréquence. Il s'agit de la fatigue chronique, des douleurs osseuses et musculaires et des troubles de la mémoire et de la concentration. Il y a pas mal d'autres symptômes rapportés par ailleurs. Il y a donc aussi un impact sur la vie de famille, la vie sociale et la vie professionnelle.

Dans les traitements existants, ils ne citent que le ruxolitinib avec pour inconvénient d'entraîner une anémie, une numération plaquettaire basse et donc l'aggravation d'une anémie existante.

Sur le médicament évalué, ils le voient positivement en citant SIMPLIFY-1 et SIMPLIFY-2 ainsi que MOMENTUM. Ensuite, ils citent des résultats qui ont été présentés lors du dernier congrès de la SFH en 2024 par le Professeur Kiladjian qui confirmeraient une efficacité notamment sur la fréquence des transfusions chez les patients atteints de myélofibrose naïfs d'inhibiteur de JAK ou prétraités par inhibiteur de JAK.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Jean-Pierre. Nous allons donner la parole à Sylvie Castaigne, puisque l'expert externe n'est pas là. Nous écouterons la lecture après.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'avais fait une présentation très courte parce que justement, j'avais vu le rapport de Monsieur Drevon qui était parfait et assez détaillé. Cela ne fait rien. J'ajouterai un peu plus de choses au fur et à mesure de mon rapport.

La myélofibrose est une maladie grave qui conduit inéluctablement au décès par insuffisance médullaire parce que petit à petit, la moelle osseuse est de plus en plus fibreuse et il s'ensuit donc cette insuffisance médullaire.

C'est une maladie très symptomatique, et c'est particulier par rapport aux autres hémopathies malignes. C'est-à-dire qu'en fait, les patients au stade avancé se consomment sur une grosse rate. Ils maigrissent, ils ont des douleurs, des signes inflammatoires, des sueurs, etc. Finalement, leur vie est très difficile. Ils peuvent avoir des rates très symptomatiques qui descendent dans le petit bassin par exemple. Il y a aussi des thromboses qui accompagnent cette maladie. C'est une maladie où améliorer les symptômes est très important. De même, améliorer la taille de la rate et permettre une réduction de sa taille est important aussi.

Chose importante, ces deux critères c'est-à-dire la réduction de la taille de la rate et la réduction des symptômes, vont en général ensemble. On n'a pas de traitement curateur dans cette maladie sauf les très rares patients qui vont pouvoir bénéficier d'une allogreffe, en sachant que l'allogreffe sera récupérée aux patients les plus jeunes et c'est une maladie dont l'âge médian est de 70 ans. Vous voyez que cela va faire peu de patients. Il faut effectivement un donneur aussi.

Ensuite, il faut survivre à l'allogreffe, en sachant que dans la myélofibrose, puisque ces patients sont très symptomatiques et très diminués, il y a un taux de mortalité important, ce qui fait que l'allogreffe est réservée à très, très peu de patients.

Je n'ai pas remis les traitements classiques, mais on avait des traitements « classiques » avant l'ère du JAKAVI, c'est-à-dire qu'on avait la possibilité de contrôler l'anémie en transfusant, en donnant de l'EPO, en sachant que tous les patients ne répondaient pas à ce traitement par EPO. On pouvait diminuer la masse tumorale et l'hyperleucocytose ainsi que la taille de la rate, surtout avec l'HYDREA. Puis, d'autres traitements comme les IMiD avaient été essayés, mais sans grand succès. Certains patients pouvaient répondre à l'interféron alpha, mais là aussi, pas tous.

On utilisait aussi parfois les androgènes pour améliorer l'anémie, mais il faut savoir qu'aucun médicament n'avait été évalué en vue d'une AMM, donc il n'y a aucune AMM pour le traitement de la myélofibrose et aucun médicament qui avait modifié la survie, bien sûr.

En 2012, il y a eu l'approbation pour le JAKAVI. C'est un traitement ciblé anti-JAK2 qui a permis une amélioration du pronostic de cette maladie avec une régression de la splénomégalie et des symptômes constitutionnels, donc le CT avait donné un SMR important et une ASMR III, mais il faut savoir qu'il n'y avait là non plus pas de démonstration, en tout cas avec les études randomisées, de différence en termes de survie, mais comme je vous l'ai dit, déjà, cette régression des symptômes et de la splénomégalie avait été jugée suffisamment importante, compte tenu de la gravité symptomatique de la maladie, pour donner un SMR important et une ASMR III. Des randomisations avaient été faites en première ligne contre placebo et en deuxième ligne contre le meilleur traitement disponible.

Par la suite, on a eu un deuxième anti-JAK2 qui a été approuvé en 2021, l'INREBIC, fédératinib. Là, on avait donné un SMR modéré et une ASMR V au niveau de la CT parce que certains cas d'encéphalopathie avaient été décrits avec le traitement par fédératinib et ces encéphalopathies n'étaient pas bien expliquées, donc on avait mis un SMR modéré en raison du problème de tolérance.

Aujourd'hui, maintenant, nous sommes au troisième anti-JAK2 qui est le momélotinib. Ce momélotinib a son activité anti-JAK, mais également une activité anti-ACVR1kinase, qui permet de diminuer la captation du fer par l'hepcidine et de rendre plus disponible le fer pour l'érythropoïèse, avec l'espoir que ce traitement puisse améliorer l'anémie. Il faut savoir que l'anémie est très fréquente dans la myélofibrose et en plus, elle est aggravée par le traitement par ruxolitinib. Finalement, au cours du développement du momélotinib, c'est ce qui a été testé en filigrane, c'est-à-dire une meilleure tolérance hématologique voire une amélioration des besoins transfusionnels sous traitement.

Le momélotinib a commencé son développement en 2013 et nous sommes en 2024, ce qui montre que le développement a été long et un peu difficile. La première étude de phase 3, comme l'a montré le chef de projet, ce sont des études classiques, finalement, c'est-à-dire calquées sur celles qui avaient été utilisées pour le ruxolitinib. L'étude SIMPLIFY-1, en première ligne avec des patients naïfs de traitement par anti-JAK, a randomisé momélotinib versus ruxolitinib, ce qui évidemment est tout à fait une bonne chose.

L'étude SIMPLIFY-2, ensuite, était chez des patients en échec ou intolérants au traitement par ruxolitinib et a randomisé momélotinib versus le meilleur traitement disponible. Autant, dans l'étude SIMPLIFY-1, on avait au moins une non-infériorité démontrée sur le critère objectif principal de réduction de la splénomégalie, autant, dans l'étude SIMPLIFY-2, l'étude de deuxième ligne, il n'y a eu aucun effet positif démontré sur la diminution de la splénomégalie ou la régression des symptômes.

Une des explications est que dans cette étude, il n'y avait pas eu de wash-out concernant le ruxolitinib donc les patients qui étaient déjà sous ruxolitinib ont continué le ruxolitinib, donc quand il y a eu la randomisation, si on peut dire, les patients étaient peu symptomatiques au niveau de la splénomégalie et des symptômes. On s'aperçoit à ce moment-là qu'une comparaison momélotinib versus ruxolitinib — puisque la majorité des patients étaient traités par ruxolitinib et ont continué le ruxolitinib pendant cette étude comme meilleur traitement disponible — a été un échec.

Il y a visiblement eu des difficultés concernant le produit, qui a changé de propriétaire. Un deuxième industriel a repris le momélotinib et a finalement construit l'étude MOMENTUM. Dans cette étude chez les patients en deuxième ligne, il a été choisi d'essayer de démontrer à la fois que le momélotinib avait une activité de type anti-JAK, c'est-à-dire en diminuant la splénomégalie et les symptômes, mais également une activité pour démontrer la diminution des besoins transfusionnels sous traitement.

Comme comparateur, ils ont choisi le danazol. Il s'agit d'un androgène de synthèse qui était historiquement utilisé dans la myélofibrose, qui a pour but, comme activité androgène, d'améliorer l'érythropoïèse. C'est pour cela qu'ils l'ont choisi. Cependant, le problème est que le danazol n'est quasiment plus jamais utilisé en pratique clinique actuellement et donc peut apparaître comme un comparateur un peu faible d'autant plus que pour savoir ce que donne le danazol en réalité, la littérature comporte une seule étude qui a été faite en 2015 sur 50 patients. C'est une phase 2 donc il n'y avait pas de comparaison.

On a relevé que 30 % des patients avaient une amélioration de leur taux d'hémoglobine, mais encore une fois, on a très peu de moyens de connaître l'efficacité exacte du danazol versus un autre comparateur et c'est pour cela qu'après, on peut discuter — ce que fera Sylvie — le test de non-infériorité qui a été choisi pour l'étude MOMENTUM de façon à dire s'il existe ou pas une amélioration des besoins transfusionnels. Finalement, on ne connaît pas bien les bornes d'efficacité de ce traitement permettant de choisir au mieux les bornes du test de non-infériorité.

Dans cette étude MOMENTUM, l'objectif principal était quand même l'objectif, comme pour les autres anti-JAK2, de régression des symptômes. Ensuite, la réduction des besoins transfusionnels a été choisie comme co-critère principal. C'est pour cela qu'il faut évidemment

regarder les résultats sur ces deux critères. Il est à noter que dans toutes ces études, il n'y a jamais d'objectif de PFS ni de survie, puisque finalement, comme pour le ruxolitinib, on en reste à l'appréciation des symptômes de la maladie.

Comme je pensais qu'il y aurait la présentation de Monsieur Drevon avant, j'ai été tout de suite à l'appréciation du SMR et de l'ASMR.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Veux-tu que je fasse ma présentation maintenant, comme je rappelle les résultats ? Comme cela tu feras une conclusion. Non ? Qu'en pensez-vous ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, comme tu veux.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais peut-être commencer par SIMPLIFY. C'est un essai en double aveugle de non-infériorité. En fait, ces deux essais diffèrent par la ligne, c'est-à-dire le fait de savoir si c'était des malades naïfs ou pas d'anti-JAK. Ils ont différé du fait du comparateur. Ils ont différé aussi sur leur critère de jugement et sur leur objectif.

SIMPLIFY était affiché comme un essai de non-infériorité versus ruxolitinib, avec un critère de jugement qui est la réponse splénique, une réduction d'au moins 35 % du volume à 24 semaines. La population d'analyse était en ITT puis per protocole.

Je vous ai rappelé les taux de réponse splénique. Il y a 20,7 % de répondeurs dans le bras traité versus 23,5 % dans l'autre. Cela fait une différence de -3 %. Vous voyez que l'intervalle de confiance varie de -12 à +5, mais leur méthode de définition de la non-infériorité n'a pas reposé simplement sur la différence entre ces deux taux, comme c'est habituel – ce que l'on appelle une marge fixe –, elle a été de considérer la préservation d'un effet du contrôle. C'est ce qu'on appelle une méthode adaptative.

C'est-à-dire qu'ils ont voulu montrer que leur traitement n'était pas inférieur dans le sens où il pouvait préserver 60 % de l'effet du ruxolitinib. L'avantage de cette méthode par rapport à la méthode fixe est que si on imagine qu'on s'est trompé sur l'effet du ruxolitinib, c'est plus évolutif. C'est pour cela qu'on appelle cela « adaptatif ». La limite est dans le fait de savoir si les 60 % de préservation de l'effet du groupe contrôle est pertinent et surtout, si le ruxolitinib est le bon comparateur dans cette situation.

Quand on fait la différence de 20,7 %, moins 60 % de 23,5, on aboutit à 9 % avec un intervalle de confiance qui n'inclut pas 0. Ils ont donc conclu au rejet de l'infériorité du traitement, puis effectivement, leurs données sont compatibles avec une préservation de 60 % de l'effet du ruxolitinib.

En analyse secondaire, ils ont quand même choisi une marge fixe comme vous avez l'habitude de le voir. C'est-à-dire qu'ils ont comparé la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence qui est au-dessus de -2,98 % (donc la limite de l'intervalle de confiance était de -12) à une marge qu'ils ont fixée à 16 %. D'où vient le 16 % ? Il vient de la moitié de l'effet du ruxolitinib versus placebo. C'est bien étayé et bien documenté. Ils nous rapportent un taux de réponse de 42 % versus 2 % dans le bras placebo, soit une différence de 32 %. La moitié de cet effet du ruxolitinib, c'est 16 %, donc effectivement, cela marche.

Ils ont donc conclu au rejet de l'infériorité, et donc à la non-infériorité versus le ruxolitinib, à ceci près qu'on voit en revanche que l'intervalle de confiance inclut 0, puisque cela va de -12 à +5, donc il n'y a pas de supériorité démontrée. De toute façon, on pouvait s'en douter, puisque l'estimation ponctuelle est négative. Ce n'est pas la peine de regarder l'intervalle de confiance.

Effectivement, on ne peut pas stricto sensu parler de la non-supériorité démontrée puisque c'était un critère de jugement hiérarchisé en position 3 et comme nous vous l'avons rappelé le premier n'est pas significatif, donc elle n'a pas été testée de manière propre, même si je pense que c'est un peu ridicule puisque de toute façon, on a l'intervalle de confiance et c'est le même, c'est la même analyse, donc pour moi, on peut conclure sur le fait que sur le fait qu'il n'y a pas d'évidence de différence évidemment.

Si je prends l'autre essai, MOMENTUM, c'était plus complexe puisque d'une part, il est présenté comme un essai de supériorité contre le danazol. C'est pour cela que j'ai mis « /non-infériorité », on va voir qu'il y a une hypothèse qui intervient si la supériorité sur le deuxième critère n'était pas démontrée.

La deuxième différence, ce sont les critères de jugement, puisque là, il y a deux cocritères de jugement principaux, le score de symptômes pour lequel il y a une différence significative en faveur d'OMJJARA, et le second critère qui montre une différence, mais là encore avec un intervalle de confiance qui inclut 0. Par rapport à tout à l'heure, il y a une différence qui est quand même positive de façon ponctuelle, mais l'intervalle de confiance est large et ne permet pas de montrer la supériorité.

Il était prévu dans le protocole que si sur ce deuxième critère il n'y avait pas de supériorité démontrée, on pouvait faire un test de non-infériorité avec cette fois uniquement une méthode adaptative qui visait à préserver 80 % de l'effet du danazol.

Si on fait 30 % moins 80 % que multiplient 20 %, vous allez tomber sur 13,6 et vous voyez que l'intervalle de confiance n'inclut pas 0, ce qui leur a permis de conclure au rejet de l'infériorité et de passer aux critères secondaires hiérarchisés pour lesquels ils nous montrent une signification statistique.

Le seul ennui que j'ai eu, c'est d'abord de bien comprendre ce qu'ils avaient fait. C'est le fait que ce choix de proportion de préservation de l'effet du danazol suppose que cet effet du danazol dans cette situation particulière et sur ce critère de jugement a un sens, et que cette marge, même si vous voyez 80 % par rapport à l'essai SIMPLIFY-1, est beaucoup plus exigeante et satisfaisante pour vous. Sous réserve de tout cela, l'effet sur les critères secondaires est démontré, effectivement, en termes de supériorité et non plus de non-infériorité.

Sylvie, je te laisse conclure.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Merci. Pour les patients naïfs de traitement, parce qu'il va falloir que nous votions à la fois sur les patients naïfs de traitement — donc la première ligne — puis sur la deuxième ligne, je rappelle que l'indication est complexe, puisque c'est dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes chez des patients présentant une anémie modérée à sévère — donc il faut que ce critère soit respecté aussi, je pense — et

atteints de myélofibrose qui n'ont jamais reçu d'inhibiteurs — donc en première ligne — ou qui ont été traités par ruxolitinib, ce que j'ai appelé la deuxième ligne.

Je rappelle simplement sur cette diapositive ce que j'ai déjà dit. C'est que là, on a comme seule AMM le ruxolitinib, sur la base d'une étude de phase 3. On a l'INREBIC, mais on lui avait donné un SMR moins important en raison des problèmes de tolérance. D'autre part, il n'y a pas eu de comparaison par rapport à INREBIC dans ce dossier, ou alors à la marge. Je crois qu'il y avait 4 patients dans l'étude SIMPLIFY-1 qui avaient reçu du fédératinib parce qu'il y avait en fait un développement concomitant.

Qu'est-ce qu'on a ? On a l'étude SIMPLIFY-1, de momélotinib versus ruxolitinib. C'est évidemment le comparateur adéquat, pour répondre à la question de Sylvie. C'est le bon comparateur. Sur l'objectif principal de réduction de la taille de la rate, il y a effectivement une non-infériorité qui est montrée.

Par contre, sur l'objectif suivant de réduction du symptôme, la non-infériorité n'a pas été démontrée. Cela affaiblit un peu la démonstration quand on sait qu'en général, ces deux objectifs sont liés. On se demande pourquoi il n'y a pas eu de réduction des symptômes. Le dossier comporte donc des explications très difficiles à comprendre pour expliquer pourquoi il n'y a pas eu de réduction des symptômes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La réduction du volume de la rate est moindre chez les traités qu'avec ruxolitinib.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, bien sûr, elle est moindre.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est peut-être pour cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. Nous discuterons après, si vous le voulez bien. Continuons la présentation parce que nous avons encore la présentation du rapport de l'expert.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- La deuxième chose, c'est que l'AMM comprend la mention qu'il faut indiquer le traitement chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère. En fait, la population de l'étude SIMPLIFY-1 a inclus des patients qui avaient une anémie modérée seulement. La médiane du taux d'hémoglobine était de 10,4 grammes, ce qui n'est pas inhabituel du tout dans la myélofibrose. Surtout, 70 % des patients n'avaient pas besoin de transfusion, donc évidemment, montrer ensuite qu'il y a un bénéfice sur l'indépendance transfusionnelle, non seulement cela n'a pas été testé parce que la séquence hiérarchique des analyses a été arrêtée, mais ensuite, ils ont montré une différence nominale sur les besoins transfusionnels, mais qui est faiblement démontrée chez les patients qui avaient peu besoin de transfusion.

On peut donc même discuter, si l'on peut dire, l'adéquation entre la population traitée et l'indication.

Au total, chez les patients naïfs de traitement, par rapport au traitement de référence qui est le ruxolitinib, la non-infériorité de momélotinib a été démontrée sur la réduction de la splénomégalie, mais n'a pas été démontrée sur la réduction des symptômes ni sur les besoins

transfusionnels. Ceci, pour moi, conduit à discuter un SMR insuffisant ou faible et une ASMR V.

Ce que je propose s'appuie beaucoup sur le fait que l'on a un traitement de référence qui est très utilisé et qui a montré son efficacité. Pour les patients en échec ou intolérants au ruxolitinib, on a de nombreux traitements disponibles de façon ancienne pour réduire la prolifération cellulaire (l'HYDREA, l'interféron alpha), pour lutter contre l'anémie et les signes inflammatoires, en sachant qu'il n'y a pas d'AMM. On a le fédératinib, mais là non plus, cela n'a pas été testé chez les patients en deuxième ligne dans l'étude MOMENTUM, parce qu'il y avait une concomitance des développements.

Qu'avons-nous chez les patients en deuxième ligne ? Nous avons deux études. Il y a l'étude SIMPLIFY-2 qui a comparé momélotinib versus le meilleur traitement disponible, qui était en réalité souvent le ruxolitinib chez 84 % des patients. Il n'était pas prévu de wash-out pour le ruxolitinib avant le début du traitement et l'étude, et cette étude s'est révélée complètement négative sur le premier critère de réduction du volume de la rate supérieur à 35 % qui a été observé chez 7 % des patients du groupe momélotinib et 6 % du groupe contrôle.

Ensuite, on a l'étude MOMENTUM qui a comparé momélotinib au danazol. Cette fois, on a des patients qui ont effectivement une anémie modérée à sévère. 49 % des patients avaient une hémoglobine inférieure à 8 grammes par décilitre et 50 % des patients étaient dépendants des transfusions à l'inclusion. On observe dans cette étude un effet supérieur du momélotinib sur la réduction des symptômes, qui était l'objectif principal.

Ensuite, dans un objectif secondaire, cela permet aussi de diminuer le volume splénique, mais on peut se poser la question, ceci étant comparé au danazol qui n'a aucune efficacité sur la réduction de la splénomégalie ou bien sur les symptômes, aucune efficacité anti-JAK, donc on ne s'étonne pas, là, d'avoir un effet supérieur du momélotinib. Tout au moins peut-on dire que le momélotinib a une activité de type anti-JAK, plutôt inférieure à ce que l'on connaît avec le ruxolitinib et même plutôt comparable au fédératinib, mais inférieure au ruxolitinib, mais enfin, elle existe.

Le deuxième objectif principal de cette étude était de montrer ce qu'ils ont appelé l'indépendance transfusionnelle donc une meilleure réduction des besoins transfusionnels grâce au momélotinib. Cela n'a pas été démontré par le test de supériorité, mais cela a été ensuite démontré par le test de non-infériorité, mais là, on peut discuter la pertinence des choix des bornes pour ce test de non-infériorité, puisque comme je vous l'ai dit, le danazol n'a pas été très bien étudié antérieurement.

Chez les patients en échec ou intolérants au ruxolitinib, j'ai mis en avant le fait qu'il existait un besoin médical. C'est vrai que là, on arrive avec comme seul comparateur le fédératinib et, à cause des problèmes de tolérance, certains n'ont pas trop envie de l'utiliser, encore que là, je pense que ce que dira le compte rendu de Monsieur Drevon sera intéressant. Par contre, l'objectif de réduction des symptômes, la splénomégalie, est démontré, mais versus un comparateur faible, et la démonstration de réduction des besoins transfusionnels repose sur un test dont la robustesse est discutée.

Finalement, le faible niveau de preuve total conduit à proposer un SMR faible et une ASMR V. J'ai mis faible et pas insuffisant, parce qu'on peut estimer qu'il y a plus de besoin médical qu'en première ligne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Nous écoutons le chef de projet qui va nous lire maintenant les éléments importants du rapport de Monsieur Drevon.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous faire une synthèse. Concernant l'apport potentiel du momélotinib et la place par rapport aux autres traitements en première ligne, le Docteur Drevon indique dans son rapport qu'il pourrait se discuter en alternative au ruxolitinib, chez les patients particulièrement anémiques, sans splénomégalie ni score de symptôme élevé. L'avantage du momélotinib est qu'il semble améliorer l'anémie (effet potentiel non prouvé), l'inconvénient est une efficacité plus faible sur la réduction des symptômes.

Le profil de tolérance des deux médicaments semble proche, avec un peu plus d'effets secondaires digestifs et peut-être de neuropathies de grade 1 ou 2 mais certainement avec le momélotinib, mais également moins d'anémies.

En deuxième ligne, il indique qu'il est à noter qu'avant la disponibilité du fédératinib, l'arrêt du ruxolitinib utilisé en première ligne était souvent différé jusqu'à progression franche devant l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante. Dorenavant en deuxième ligne, le choix se porte principalement sur le fédératinib, moins utilisé en première ligne en raison d'un accès plus récent au marché et surtout d'un profil de tolérance clinique moins bon, notamment sur le plan digestif.

Le momélotinib pourrait donc se situer en deuxième ligne en alternative au fédératinib en cas d'arrêt du ruxolitinib en raison d'une aggravation de l'anémie et/ou de la thrombopénie. Il y a une prescription possible de momélotinib si les plaquettes sont entre 25 et 50 gigas par litre contrairement au ruxolitinib et au fédératinib.

En revanche, en cas d'arrêt du ruxolitinib en raison d'une progression de la splénomégalie, on préférera le fédératinib qui semble être un peu plus efficace que le momélotinib sur le taux de réponse splénique en deuxième ligne sous réserve d'une comparaison entre deux études différentes.

Par rapport au fédératinib, toujours en deuxième ligne, les avantages de momélotinib sont un possible effet bénéfique sur l'anémie, mais non prouvé, une possibilité de prescription, y compris en thrombopénie entre 25 et 50 gigas par litre. S'agissant des inconvénients il y a un possible moindre effet sur la splénomégalie, mais c'est un traitement non comparé et, en termes de tolérance, il y a peut-être moins d'effets indésirables digestifs avec le momélotinib, mais c'est un traitement non comparé.

Pour conclure sur le dossier, en première ligne, l'apport thérapeutique du momélotinib est non établi dans la population définie par l'AMM en comparaison au ruxolitinib en raison de l'efficacité moindre sur le score de symptôme malgré une possible meilleure efficacité sur l'anémie, cependant non prouvée.

En deuxième ligne, le Docteur Drevon conclut que l'apport thérapeutique de momélotinib est non établi dans la population définie par l'AMM préalablement traitée par ruxolitinib ou fédératinib dont l'arrêt du traitement est lié à une progression de la splénomégalie et/ou des signes généraux en raison de l'absence d'efficacité supérieure du momélotinib sur ces symptômes.

Il existe cependant un apport thérapeutique potentiel chez les patients préalablement traités par ruxolitinib ou fédératinib chez qui le traitement doit être arrêté en raison d'une aggravation de l'anémie et/ou de la thrombopénie afin de maintenir une efficacité sur la splénomégalie et/ou les signes généraux tout en ayant une possible moindre toxicité, notamment érythroïde.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci aux deux rapporteurs. Je pense qu'il y a vraiment deux indications. Il y a la première ligne où en effet, on ne voit pas vraiment, avec les données que nous avons, comment le prendre au remboursement, vu qu'on a le ruxolitinib. En tout cas, les données que nous avons ne permettent pas, je pense, de privilégier le momélotinib par rapport au ruxolitinib.

Par contre, en deuxième ligne, cela n'a pas été vraiment rappelé, mais le fédératinib n'avait pas fait de phase 3. Ils avaient fait une phase 2 non comparative qui souffrait d'un certain nombre de biais. Notamment, la définition de l'échec au ruxolitinib avait été assez libérale. Là, concernant le fait qu'il y ait quand même une phase 3 — certes, versus un traitement qui peut être critiqué, parce que le danazol n'est pas très utilisé, mais c'est un traitement qui, en effet peut avoir une efficacité sur l'anémie —, le problème de la myélofibrose, c'est que c'est difficile de trouver un bon critère de jugement pour les études.

En effet, les patients peuvent être malades et avoir des symptômes avec leur splénomégalie, mais aussi des symptômes en lien avec des signes généraux et une inflammation, et ils peuvent avoir des problèmes de santé liés aux cytopénies, l'anémie, la thrombopénie (dont on n'a pas tellement parlé), les thromboses et l'évolution hématologique (dont on n'a pas du tout parlé).

Les inhibiteurs de JAK, notamment le ruxolitinib et le fédératinib, améliorent, quand on les donne, éventuellement la splénomégalie et les signes inflammatoires, mais pas du tout les cytopénies.

En fait, le besoin médical, c'est d'avoir des traitements qui sont aussi efficaces que les anti-JAK qu'on a, fédératinib et ruxolitinib, mais en étant moins toxiques pour l'hématopoïèse. C'était un peu l'ambition de ce traitement, mais cela a été mal démontré.

En tout cas, en deuxième ligne, pour les patients qui sont cytopéniques, on n'a rien aujourd'hui. Je ne sais pas si tu as eu l'occasion de l'utiliser ou d'avoir des retours, mais je trouve que le fédératinib est un traitement qui est difficile à utiliser avec des patients qui l'arrêtent et qui demandent souvent à retourner sous ruxolitinib pour lequel on est souvent en difficulté.

Moi, j'étais plutôt pour un SMR insuffisant en première ligne parce que c'est de la non-infériorité et qu'on a plutôt une dégradation sur l'effet sur les symptômes. En revanche, j'étais

plutôt pour le prendre avec une ASMR V en deuxième ligne. On a quand même mieux qu'un traitement qui n'est pas optimal, mais de toute façon pour lequel on n'aurait pas eu grand-chose d'autre pour les patients qui sont en échec de ruxolitinib.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Étienne. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En première ligne, les choses me semblent claires. La question que je voulais poser à Sylvie, c'est en deuxième ligne. Il y a un certain nombre de gens qui ont switché directement du ruxolitinib au momélotinib. Quel était ce pourcentage ? Finalement, est-ce que ce momélotinib est mieux toléré que le ruxolitinib ? Quels sont les avantages en termes de tolérance ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela tombe bien, les deux Sylvie ont demandé la parole. Quelle est la Sylvie qui répond ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je te laisse répondre, ce sont des questions cliniques.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Pour répondre sur le cross-over, il y avait dans les trois études un cross-over qui était possible du bras contrôle vers le momélotinib à la semaine 24, qui a été très utilisé. Dans l'étude MOMENTUM, ce sont 65 % des patients qui ont « cross-overé », si l'on peut dire, ce qui explique d'ailleurs qu'après, on peut ne rien avoir sur les PSF, etc.

Quelle était ta première question ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- La première question était de savoir quel était le pourcentage de gens qui étaient initialement au ruxolitinib et qui sont passés au momélotinib d'entrée de jeu. En fait, tu disais qu'il y avait pas de démonstration d'efficacité puisqu'on passait de A versus B, qui appartenaient à la même classe thérapeutique. Ma deuxième question est de savoir s'il y a un avantage de tolérance.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je t'ai répondu sur le cross-over dans l'autre sens. Tu veux dire dans l'étude SIMPLIFY-1 ? Je sais que le cross-over a été aussi utilisé, mais je ne me rappelle plus le chiffre. Pour la tolérance, quand j'ai lu le dossier, il ne m'a pas sauté aux yeux qu'il y avait des différences importantes de tolérance.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Sauf hématologique. Il y a potentiellement une meilleure tolérance hématologique.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, c'est cela. Je suis tout à fait d'accord avec ce qu'a dit Etienne comme position, c'est-à-dire que ce produit peut avoir une place en deuxième ligne et qu'en première ligne, cela n'apparaît pas du tout.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la démonstration versus danazol, puisqu'on montre la non-infériorité à quelque chose qui, d'après ce que je comprends, n'est pas le meilleur traitement. Est-ce que cela suffit à emporter l'adhésion ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Le critère de jugement principal est le score de symptômes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais si tu compares à quelque chose qui n'est pas efficace, tu peux montrer une supériorité sur le symptôme et une non-infériorité sur l'autre score, alors que c'est juste parce qu'il est mauvais. Non ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, mais nous n'avons pas grand-chose d'autre. Sinon, cela aurait été un placebo, je pense. En fait, ce qu'il se passe en pratique, c'est que ces patients sont sous ruxolitinib, ils deviennent soit résistants soit cytopéniques, donc on baisse les doses de ruxolitinib jusqu'à des doses quasiment homéopathiques, donc il n'y a pas vraiment de comparateur dans cette situation-là. Après, c'est vrai qu'on ne s'attend pas à ce que le danazol ait un effet sur l'inflammation, sur la rate.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ma question est de savoir ce qu'on ferait si cela avait été la même chose versus placebo. De toute façon, le danazol ne peut pas faire pire que le placebo. Peut-on assimiler cela à un essai contre placebo ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Le danazol peut avoir un petit effet, comme l'a dit Sylvie, dans une phase 2 ancienne. En pratique, cela peut marcher. C'est encore utilisé un peu, mais uniquement sur l'érythroïèse, sur l'anémie. Il est vrai que c'est très curieux d'avoir utilisé ce comparateur, et pas le critère de jugement qui était en regard.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie voulait ajouter quelque chose. Ensuite, on s'arrête.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Très rapidement. C'est un dossier très compliqué, avec ces trois études de phase 3, quand même, donc cela a été un gros dossier.

En fait, à la fois dans SIMPLIFY-1, dans SIMPLIFY-2 et dans MOMENTUM, on a quand même des chiffres qui montrent une amélioration de ce qu'ils ont appelé l'indépendance transfusionnelle à la semaine 24, à chaque fois en faveur du momélotinib, du genre 40 % versus 20 % ou 40 % versus 30 % d'indépendance transfusionnelle.

Pour des raisons statistiques parce qu'ils n'avaient pas réussi à démontrer les objectifs qui étaient au-dessus, il y a eu une interruption de la séquence d'analyse, donc ce n'est pas statistiquement démontré, mais c'est numériquement plus important. C'est ce qui me fait dire, je pense comme à Étienne, qu'en deuxième ligne, on croit un peu quand même à cette épargne transfusionnelle liée au momélotinib, et comme par ailleurs il y a démonstration des signes anti-JAK, on se dit qu'on peut le prendre en deuxième ligne. C'est d'ailleurs la conclusion de l'EPAR. L'EPAR est plus gentil que nous. Il dit « il y a un faisceau d'arguments », même si statistiquement, ces études ont visiblement été très difficiles, visiblement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Cela ne vous étonnera pas, dans le Bureau nous étions plutôt en faveur d'un SMR insuffisant en première ligne et d'un SMR faible, une ASMR V et une absence d'ISP en deuxième ligne.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ou modéré, parce que le fédératinib a un SMR modéré et ils avaient fait une phase 2. Je trouve que le niveau de démonstration est encore plus faible pour fédératinib.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous votons la première ligne et la deuxième ligne, l'ISP, le SMR et l'ASMR pour les deux.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour la première ligne, c'est un SMR insuffisant à 22 voix. Pour la deuxième ligne, il y a 22 voix pour une absence d'ISP, 16 voix pour un SMR modéré, 5 voix pour un SMR faible et 1 voix pour un SMR insuffisant. Il y a 22 voix pour une ASMR V.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire