

Décision n° 2024.0365/DC/SEM du 19 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité **JAKAVI (ruxolotinib)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 décembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS pour la spécialité **JAKAVI (ruxolotinib)**, reçue le 23 juillet 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 2 et 14 août 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 12 et 23 août 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 29 août 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 28 octobre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 22 novembre 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 9 décembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 décembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **JAKAVI (ruxolotinib)**, dans l'indication « traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ».

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

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques » étaient fortement présumées.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que la GvHD, aiguë ou chronique, est une pathologie grave qui engage le pronostic vital et qui altère la qualité de vie des patients. En effet, la GvHD chronique survient chez 30 à 50 % des patients dans le décours d'une allogreffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute. Le pronostic des patients atteints d'une GvHD aiguë corticorésistante ou corticodépendante est sombre : la survie à 6 mois a été estimée à 49 % et la survie à 2 ans à 17 %.

- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients atteints de GvHD aiguë et chronique. En effet, la CT a pris en compte les résultats des études de phase III, comparatives *versus* le meilleur traitement disponible, réalisées chez les patients âgés de 12 ans et plus, atteints de GvHD aiguë et chronique respectivement dans l'étude REACH 2 et REACH 3, ainsi que les données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité de ces résultats à la population âgée de 2 à moins de 12 ans. Elle a également tenu compte, en considérant leur limite, des études REACH 4 et REACH 5, respectivement pour la GvHF aiguë et chronique, sur le taux de réponse globale dans la population ciblée par la demande. **JAKAVI (ruxolitinib)** dispose d'un plan de développement adapté dans le cadre d'un contexte pédiatrique et présente des résultats cliniques et pharmacocinétiques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient. Il est susceptible de couvrir un besoin médical insuffisamment couvert, notamment grâce à sa forme galénique liquide qui présente un intérêt significatif pour les patients pédiatriques.
- Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où le niveau de preuve pour les alternatives disponibles, hors AMM, dont la stratégie n'est par ailleurs pas hiérarchisée, est faible. Par ailleurs, une perte de chance ne peut être écartée pour les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans qui utiliseraient ces alternatives hors AMM, au regard de l'apport démontré de **JAKAVI (ruxolitinib)** dans les études réalisées chez le patient âgé de 12 ans et plus (REACH 2 et REACH 4 pour la GvHD aiguë, et les études REACH 3 et REACH 5 pour la GvHD chronique).
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée.

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

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

JAKAVI (ruxolitinib)
5 mg/mL – solution buvable

du laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

dans l'indication « traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques »

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

Article 2

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

Article 3

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

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 décembre 2024.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ruxolitinib

JAKAVI 5 mg/mL,

solution buvable

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

- GvHD
- Enfant (de 2 ans à moins de 12 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « JAKAVI est indiqué dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique**Chez les patients atteints de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë**

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que la GvHD aiguë est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. Le pronostic des patients atteints d'une GvHD aiguë corticorésistante ou corticodépendante est sombre : la survie à 6 mois a été estimée à 49 % et la survie à 2 ans à 17 %.

Chez les patients atteints de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) chronique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que la GvHD chronique est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. La GvHD chronique survient chez 30 à 50 % des patients dans le décours d'une allogreffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute.

Chez les patients atteints de GvHD aiguë

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où le niveau de preuve des données disponibles pour les alternatives disponibles utilisées hors AMM est faible et la stratégie n'est par ailleurs pas hiérarchisée.

Par ailleurs, une perte de chance ne peut être écartée pour les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans qui utiliseraient les alternatives disponibles ayant une AMM dans cette indication ou utilisées hors AMM, au regard :

- de l'apport démontré de JAKAVI (ruxolitinib) dans les études réalisées chez le patient âgé de 12 ans et plus (REACH 2) et chez le patient âgé de 2 à 18 ans (REACH 4).
- de données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population âgée de 2 à moins de 12 ans.

Chez les patients atteints de GvHD chronique

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où le niveau de preuve des données disponibles pour les alternatives disponibles, hors AMM, dont la stratégie n'est par ailleurs pas hiérarchisée, est faible.

Par ailleurs, une perte de chance ne peut être écartée pour les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans qui utiliseraient ces alternatives hors AMM, au regard :

- de l'apport démontré de JAKAVI (ruxolitinib) dans les études réalisées chez le patient âgé de 12 ans et plus (REACH 3) et chez le patient âgé de 2 à 18 ans (REACH 5).
- de données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population âgée de 2 à moins de 12 ans.

Chez les patients atteints de GvHD aiguë

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée.

Chez les patients atteints de GvHD chronique

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée.

Chez les patients atteints de GvHD aiguë

JAKAVI 5 mg/mL, solution buvable, est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- les résultats d'une étude en ouvert, multicentrique, de phase III, comparative versus le meilleur traitement alternatif disponible réalisée chez le patient âgé de 12 ans et plus (étude REACH 2 chez les patients atteints de GvHD aiguë de grade II à IV) a mis en évidence une supériorité du ruxolitinib sur le taux de réponse globale ;
- les données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population âgée de 2 à moins de 12 ans ;
- les résultats d'une étude en ouvert, multicentrique, de phase I/II et II, non comparative réalisée chez le patient pédiatrique (l'étude REACH 4 chez les patients atteints de GvHD aiguë de grade II à IV a évalué le taux de réponse globale malgré les limites identifiées (cf. **Erreur ! Signet non défini.** Discussion) ;
- l'ensemble des données disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance.
- le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert notamment grâce à sa formulation liquide ayant un intérêt significatif dans un contexte pédiatrique ;

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté dans le cadre d'un contexte pédiatrique et présente des résultats cliniques et pharmacocinétiques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

Chez les patients atteints de GvHD chronique

JAKAVI 5 mg/mL, solution buvable, est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- les résultats d'une étude en ouvert, multicentrique, de phase III, comparative versus le meilleur traitement alternatif disponible réalisées chez le patient âgé 12 ans et plus (étude REACH 3 chez les patients atteints de GvHD chronique modérée à sévère) a mis en évidence une supériorité du ruxolitinib sur le taux de réponse globale ;
- les données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population âgée de 2 à moins de 12 ans ;
- les résultats d'une étude en ouvert, multicentriques, de phase I/II et II, non comparative réalisée chez le patient pédiatrique (étude REACH 5 chez les patients atteints de GvHD chronique modérée à sévère) a évalué le taux de réponse globale malgré les limites identifiées (cf. **Erreur ! Signet non défini.** Discussion) ;
- l'ensemble des données disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance.
- le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert notamment grâce à sa formulation liquide ayant un intérêt significatif dans un contexte pédiatrique ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté dans le cadre d'un contexte pédiatrique et présente des résultats cliniques et pharmacocinétiques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Etude REACH 4	11
3.3 Etude REACH 5	16
3.4 Qualité de vie	21
3.5 Profil de tolérance	21
3.6 Données d'utilisation	24
3.7 Modification du parcours de soins	24
3.8 Programme d'études	24
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	26
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	26
5.2 Absence de traitement approprié	27
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	27
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	27
5.5 Maladie grave, rare ou invalidante	27
5.6 Absence de traitement approprié	28
5.7 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	28
5.8 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	28
5.9 Recommandations	28

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 – Octobre 2022

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire pour laquelle l'ANSM a attesté de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 19/12/2024) : « Traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Ruxolitinib (L01EJ01) JAKAVI 5 mg/mL, solution buvable, flacon en verre ambré de 300 mL (contenant 140 mL de solution buvable) avec un bouchon équipé d'une sécurité enfant ainsi qu'un adaptateur pour flacon et 2 seringues de 1 mL pour administration orale réutilisables (CIP : en 13 non attribué)
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NOVARTIS S.AS. (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	JAKAVI (ruxolitinib) 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. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	– De 6 ans à moins de 12 ans : 5 mg/ 1mL deux fois par jour (solution buvable) – De 2 ans à moins de 6 ans : 8 mg/m² deux fois par jour (solution buvable) Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur des inhibiteurs de protéines kinase (anti-JAK).
Mécanisme d'action	inhibition de la voie de signalisation JAK/STAT
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : des demandes d'AMM sont en cours au Royaume-Uni et en Suisse. JAKAVI (ruxolitinib) ne dispose pas d'AMM aux Etats-Unis.
Autres indications de l'AMM	JAKAVI (ruxolitinib) est également indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez et la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon chez les plus de 12 ans (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).

Rappel des évaluations précédentes	La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) dispose d'une AMM dans une indication similaire chez l'adulte à savoir : « traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ». La CT a évalué JAKAVI (ruxolitinib) dans cette indication et lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau IV (avis du 19/10/2022¹).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation – Date d'examen et d'adoption : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de JAKAVI du 19/10/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19870_JAKAVI_PIC_EI_AvisDef_CT19870.pdf

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

On distingue deux formes principales de GvHD : aiguë et chronique. Historiquement, ces deux formes de GvHD ont été distinguées selon leur délai de survenue : la GvHD aiguë survenant dans les 100 jours suivant la greffe, et la GvHD chronique au-delà. Toutefois, cette distinction selon le délai de survenue est aujourd'hui remise en question, avec la distinction des atteintes histologiques (inflammatoires dans la GvHD aiguë et fibrosante dans la GvHD chronique), l'apparition de symptômes de GvHD aiguë survenant au-delà de 100 jours et la possible coexistence de ces deux formes. La conférence de consensus du NIH a proposé que la définition de GvHD aiguë ou chronique soit fondée sur le type de manifestations cliniques plutôt que sur le moment de survenue par rapport à la greffe².

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

Chez les patients atteints GvHD aiguë (GvHDA)

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

Les principaux symptômes de la GvHD aiguë sont les éruptions cutanées, les troubles digestifs (diarrhée, douleur abdominale, nausée, vomissement) et les atteintes hépatiques (ictère, hépatite). La sévérité de la GvHD aiguë dépend du nombre d'organes affectés et de l'étendue de l'atteinte. Il existe plusieurs classifications permettant de grader la GvHD aiguë de I à IV (classification de Glucksberg) ou de A à D (classification IBMTR).

La survenue d'une **GvHD aiguë cortico-résistante** (ou réfractaire) est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle est définie comme :

- une progression de la GvHD aiguë après 3-5 jours de traitement ou l'absence d'amélioration après 5-7 jours de traitement.
- l'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes ou la réapparition de symptômes au cours de la décroissance.
- Le pronostic des patients atteints d'une GvHD aiguë corticorésistante ou corticodépendante est sombre : la survie à 6 mois a été estimée à 49 % et la survie à 2 ans à 17 %.

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

Chez les patients atteints de GvHD chronique (GvHD c)

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

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

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

Épidémiologie

En France, 1857 patients ont reçu une allogreffe en 2020³. Parmi ces patients, environ 70 % développent par la suite une GvHD aiguë, une GvHD chronique ou les deux formes de la maladie.

La proportion de GvHD aiguë chez les patients recevant une greffe de CSH peut atteindre 50 %. Parmi ces patients, la proportion de cortico-résistance et de cortico-dépendance est estimée entre 35 et 50 %^{4,5}.

L'incidence de la GvHD chronique est variable, avec des estimations allant de 30 à 50 % des receveurs d'allogreffe⁶. Les patients corticorésistants ou dépendants représentent 50 % des patients allogreffés⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique actuelle des GvHD repose en première intention sur un traitement systémique à base de **méthylprednisone (corticostéroïdes) pour les GvHD aiguës de grade II à IV et pour les GvHD chroniques modérées à sévères**⁸.

En dehors des corticostéroïdes, utilisés en première intention, dans un contexte curatif, mais pour lesquels environ 1 patient sur 2 sera réfractaire, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de stratégie thérapeutique unique établie et consensuelle dans le traitement et la prise en charge de ces maladies, en dépit des alternatives thérapeutiques existantes.

En cas de cortico-résistance ou cortico-dépendance, il est recommandé d'instaurer un traitement de 2^{ème} ligne. Il n'existe pas de recommandation spécifique chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique.

Des traitements médicamenteux sont utilisés en pratique clinique : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les théraies cellulaires, le daclizumab, la photophérèse extracorporelle (ECP), la

³ Ministère des solidarités et de la santé. Plan ministériel pour le prélèvement et la greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques 2022-2026. Disponible en ligne : [plan_2022_2026_prelevementgreffe_csh.pdf \(sante.gouv.fr\)](https://www.solidarites-sante.gouv.fr/plan-2022-2026-prelevementgreffe-csh.pdf)

⁴ Malard F et al. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia 2020

⁵ El Jurdi N, Rayes A, MacMillan ML, Holtan SG, DeFor TE, Witte J, Arora M, Young JA, Weisdorf DJ. Steroid-dependent acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical outcomes. Blood Adv. 2021 Mar 9;5(5):1352-1359

⁶ Zeiser R, Blazar BR (2017b) Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. N Engl J Med 377 (26): 2565-2579.

⁷ Magenau J, Runaas L, Reddy P (2016) Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. Br J Haematol 173 (2): 190-20

transplantation de microbiote fécal, le methotrexate, la pentostatine, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus ou le vedolizumab⁸. Compte tenu de l'absence de données comparatives de bon niveau de preuve sur ces différentes options, ces différents traitements ne peuvent pas être positionnés les uns par rapport aux autres.

Il est à noter que les traitements utilisés en 2^{ème} ligne chez l'adulte sont, selon recommandations européennes de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) actualisées en 2024⁸ le ruxolitinib est recommandé en première intention.

Chez les patients atteints GvHD aiguë (GvHD a)

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
Classe pharmacothérapeutique				
THYMOGLOBULINES (Immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains) Sanofi-Genzyme	Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante	17/01/2007 (Inscrip- tion)	Important (ISP : non)	ASMR V dans la prise en charge.

Les traitements suivants, bien qu'étant utilisés en hors AMM, sont recommandés par l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* ; ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, le méthotrexate, la pentostatine, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus ou le vedolizumab.

Bien que l'ANSM ait conclu que l'efficacité et la sécurité de LEUKOTAC (inolimomab) sont présumées dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante ou corticodépendante de grade II à IV après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, cette spécialité n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où son autorisation d'accès précoce a été refusée (décision HAS du 16 décembre 2021⁹).

Traitements non médicamenteux

La photophorèse extracorporelle (ECP) et la transplantation de microbiote fécal (TMF) sont des traitements non médicamenteux cités dans les recommandations européennes.

Chez les patients atteints de GvHD chronique (GvHD c)

Traitements médicamenteux

⁸ Penack O, Marchetti M, Aljurf M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. The Lancet Haematology. févr 2024;11(2):e147-59.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de LEUKOTAC du 08/12/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/leukotac_aap_preamm_avisdef_ctap21.pdf

Les traitements suivants, bien qu'étant utilisés hors AMM, sont recommandés par l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* ; ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, la transplantation de microbiote fécal, le méthotrexate, la pentostatine, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus ou le védolizumab.

- **Traitements non médicamenteux**

La photophorèse extracorporelle (ECP) est un traitement non médicamenteux cité dans les recommandations européennes.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce pré-AMM de JAKAVI (ruxolitinib) dans le **traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques** repose principalement sur deux études :

- **REACH 4**, une étude de phase I/II, multicentrique, non comparative, en ouvert, évaluant l'efficacité, la pharmacocinétique et la tolérance du ruxolitinib ajouté à une dose standard de corticostéroïdes +/- inhibiteur de la calcineurine chez des patients pédiatriques (≥ 28 jours et < 18 ans) atteints d'une GvHD aiguë de grade II-IV, naïfs de traitement ou réfractaires aux corticostéroïdes.
- **REACH 5**, une étude de phase II, multicentrique, non comparative, en ouvert, évaluant l'efficacité, la pharmacocinétique et la tolérance du ruxolitinib en ajout aux corticostéroïdes chez des patients pédiatriques (≥ 28 jours et < 18 ans) atteints de GvHD chronique modérée à sévère, naïfs de traitement ou réfractaires aux corticostéroïdes. Il est à noter que cette étude fait partie des mesures cliniques du plan d'investigation pédiatrique du ruxolitinib EMEA-000901-PIP04-17-M02 convenu avec le Comité Pédiatrique (*Pediatric Committee*, PDCO) le 03/12/2021.

3.2 Etude REACH 4

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II non comparative, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était de d'évaluer l'activité et la tolérance du ruxolitinib ajouté à une dose standard de corticostéroïdes chez des patients pédiatriques (≥ 28 jours et < 18 ans) atteints de GvHD aiguë de grade II-IV, naïfs de traitement (28,9 % des patients) ou réfractaires aux corticostéroïdes (71,1 % des patients).

Les patients pouvaient avoir reçu une allogreffe de cellules souches provenant de tout type de donneur. Les patients ne pouvaient pas être atteints de GvHD chronique ou d'une forme de chevauchement du GvHD. La corticorésistance était définie par l'absence de réponse ou la progression de la GvHD malgré un traitement ≥ 1 mg/kg/jour de prednisone pendant au moins une semaine ou par la persistance sans amélioration de la GvHD malgré un traitement par $\geq 0,5$ mg/kg/jour de prednisone pendant au moins 4 semaines.

La cortico-dépendance était, elle, définie par la nécessité de majorer la dose de prednisone à plus de 0,25 mg/kg/jour après deux échecs de tentative de diminution de dose.

La durée de la phase de traitement de l'étude était de 24 semaines avec un suivi de la tolérance de 18 mois supplémentaires.

Il était possible de poursuivre le traitement par ruxolitinib au maximum jusqu'à 48 semaines.

L'étude a débuté le 21/02/2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 02/02/2023.

Traitements reçus

L'ensemble des patients a reçu du ruxolitinib, comprimés de 5 mg ou formulation orale pédiatrique 5 mg/mL, deux fois par jour, selon les posologies déterminées lors de la phase 1 résumées dans le

Tableau 2. Il est à noter que la posologie retenue dans le cadre du RCP est la suivante : 8mg/m² chez les 2-6 ans par l'ANSM

Les patients naïfs de traitement ont reçu de la méthylprednisolone (ou un équivalent de la prednisone). Les patients naïfs de traitement et réfractaires aux stéroïdes pouvaient recevoir des corticostéroïdes, de la ciclosporine ou du tacrolimus.

Tableau 2 : Etude REACH 4 – Schéma de traitement par ruxolitinib

Groupe d'âge	Forme pharmaceutique et voie d'administration	Dose par prise	Fréquence
Groupe 1 ≥ 12 ans et < 18 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou solution buvable5 mg/mL	10 mg (2 comprimés ou 2 mL de solution buvable)**	Deux fois par jour
Groupe 2 ≥ 6 ans et < 12 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou solution buvable 5 mg/mL	5 mg (1 comprimé ou 1 mL de solution buvable)**	Deux fois par jour
Groupe 3 ≥ 2 ans et < 6 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou solution buvable5 mg/mL	4 mg/m2 (comprimé si la dose à prendre atteint 5 mg ou solution buvable)**	Deux fois par jour
Groupe 4 ≥ 28 jours et < 2 ans	Solution buvable5 mg/mL	A définir sur la base de la phase I de REACH 4	Deux fois par jour

* Un comprimé entier pour usage oral peut être écrasé selon les instructions du manuel de pharmacie (si la dose calculée sur la base de la surface corporelle n'est pas de 5 mg ou 10 mg, l'écrasement n'est pas autorisé. Dans ce cas, la formulation liquide pédiatrique doit être administrée). La formulation orale pédiatrique doit être administrée conformément aux instructions du manuel de pharmacie.

**Les doses calculées doivent être arrondies au volume disponible le plus proche, conformément aux instructions figurant dans la manuel de pharmacie

Le schéma de l'étude est présenté ci-après :

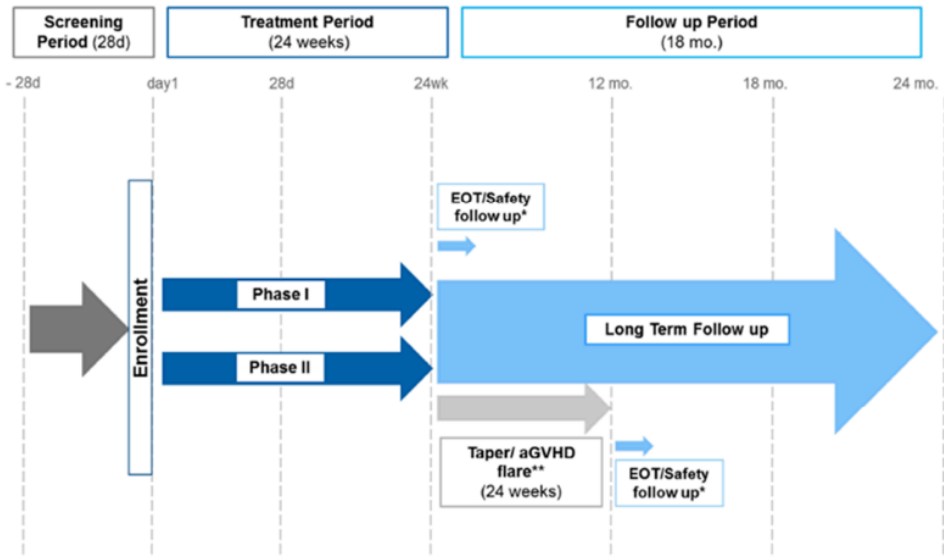


Figure 1 : Schéma d'étude REACH4

Critères de jugement

Les critères d'évaluation principaux de la phase 1 étaient des paramètres pharmacocinétiques

En général, les valeurs de la concentration plasmatique maximale, de l'aire sous la courbe et des concentrations minimales de ruxolitinib se situaient dans la fourchette des valeurs observées dans l'étude chez l'adulte, mais les estimations moyennes étaient plus faibles.

Le critère d'évaluation principal de la phase 2 était :

Taux de réponse globale (TRG) au jour 28 défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), selon les critères définis selon Harris et al 2016¹⁰ (population FAS¹¹).

Dans le cadre du calcul de la taille de l'échantillon, il avait été estimé que le TRG attendu était de 80 %, soit une taille d'échantillon minimale de 45 patients pour une probabilité > 85 % d'obtenir un IC_{90%} avec une limite inférieure ≥ 60 %.

Les critères de jugement secondaires définis a priori étaient :

- Meilleure réponse globale (MRG) ;
- Durée de la réponse (DDR) ;
- Taux de réponse globale (TRG) maintenue au jour 56 ;
- Taux de réponse globale (TRG) au jour 14 ;
- Survie sans échec (SSE) ;
- Survie sans événement ;
- Incidence des rechutes/ récidives de tumeurs malignes ;
- Mortalité sans rechute (MSR) ;
- Ajout ou initiation d'un nouveau traitement systémique de la GvHD aiguë ;
- Survie globale (SG) ;
- Dose cumulée des corticostéroïdes jusqu'au jour 56 ;
- Incidence de la GvHD chronique ;
- Echec de la greffe évaluée par le chimérisme des cellules du donneur.

Population de l'étude

Au total, 45 patients traités par ruxolitinib ont été inclus. Ces patients ont été répartis en 4 groupes d'âge :

- Groupe 1 : ≥ 12 ans et < 18 ans ;
- **Groupe 2 : ≥ 6 ans et < 12 ans ;**
- **Groupe 3 : ≥ 2 ans et < 6 ans ;**
- Groupe 4 : ≥ 28 jours et < 2 ans.

Il est à noter que seuls les patients des groupes 2 et 3 (n=27) correspondent au périmètre d'indication revendiqué par le laboratoire (enfants entre 2 et 12 ans) et qu'aucune inclusion n'a été réalisée dans le groupe 4.

¹⁰ Harris AC et al. (2016) International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GvHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant 22 (1): 4-10.

¹¹ La population FAS constitue de l'ensemble des patients auxquels le traitement de l'étude a été attribué et qui ont reçu au moins une dose de ce traitement.

27 patients (60,0 %) présentait une tumeur maligne sous-jacente ayant motivé la greffe. Au début du traitement de l'étude, la majorité des patients (64,4 %) présentait une GvHD aiguë de grade II et une GvHD aiguë réfractaire aux stéroïdes (71,1 %).

Parmi eux, 22 patients (48,9 %) ont terminé le traitement par ruxolitinib et 23 (51,1 %) l'avaient arrêté prématurément.

Un total de 43 patients a reçu des traitements concomitants au cours de l'étude notamment du sulfaméthoxazole/triméthoprim (77,8 %) et de l'aciclovir (73,3 %).

Tableau 3 Population d'analyse de l'étude REACH 4

Population d'analyse	Groupe 1 (≥ 12 ans - < 18 ans) RUX 10 mg × 2/j N = 18	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg × 2/j N = 12	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m ² × 2/j N = 15	Total N=45
Population FAS, n (%)	18 (100)	12 (100)	15 (100)	45 (100)
Naïf de traitement, n (%)	3 (16,7)	6 (50,0)	4 (26,7)	13 (28,9)
Réfractaires aux corticostéroïdes, n (%)	15 (83,3)	6 (50,0)	11 (73,3)	32 (71,1)

L'âge médian était de 14,3 ans (IE : 12,2 à 17,4) dans le groupe 1, 7,3 ans (IE : 6,1 à 8,8) dans le groupe 2 et 3,6 ans (IE : 2,3 à 5,8).

Parmi ces 27 patients âgés de 2 ans à 12 ans, 17 étaient réfractaires aux corticostéroïdes, 10 étaient naïfs de tout traitement. Au total, parmi ces 24 patients, 58,3 % étaient des filles dans le groupe 2 et 66,7 % étaient des garçons dans le groupe 3.

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

Les données présentées sont les données non-comparatives obtenues à la date de *lors de l'analyse principale* (date de point : 02/02/2023).

Les proportions de patients en réponse complète à J28 lors de l'analyse principale dans les groupes 2 et 3 sont décrites dans le tableau ci-après :

Tableau 4 - Etude REACH 4 – Taux de réponse globale à J28 (critère de jugement principal, population réfractaire aux corticostéroïdes, analyse principale, date de point du 02/02/2023)

	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg/m ² × 2/j N = 12	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m ² × 2/j N = 15	Total (≥ 2 ans - < 18 ans) N=45
Taux de réponse globale (TRG : RC+RP), n (%)	10 (83,3)	13 (86,7)	38 (84,4)
IC90%	[66,1 ; 99,6]	[72,1 ; 99,7]	[83,7 ; 98,2]
Répondeurs			
Réponse complète, n (%)	4 (33,3)	10 (66,7)	22 (48,9)
Réponse partielle, n (%)	6 (50,0)	3 (20,0)	16 (35,6)
Non répondeurs			
Absence de réponse	0	1 (6,7)	2 (4,4)

Réponse mixte, n (%)	0	0	0
Progression de la maladie, n (%)	0	1 (6,7)	1 (2,2)
Inconnue	2 (16,7)	0	4 (8,9)
– Décès, n (%)	0	0	0
– Arrêt précoce, n (%)	2 (16,7)	0	4 (8,9)

Au total 84,4 % (n=38/45) des patients ont été considérés comme répondeurs (IC_{90%} : [83,7 ; 98,2]) au jour 28. Le TRG estimé est en accord avec la valeur escomptée de 80% (sur l'ensemble des groupes) lors de la planification de l'étude.

Il est à noter que le TRG au J28 pour le sous-groupe des patients atteints de GvHD réfractaires aux corticostéroïdes (N=32) a été de 90,6 % (IC à 90 % : 77,5, 97,4). Les résultats spécifiques à la population réfractaire aux corticostéroïdes sont résumés dans le tableau ci-après :

Tableau 5 - Etude REACH 4 – Taux de réponse globale à J28 (critère de jugement principal, sous-groupe réfractaire aux corticostéroïdes, analyse principale, date de point du 02/02/2023)

	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg/m ² × 2/j N = 6	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m ² × 2/j N = 11	Total (≥ 2 ans - < 18 ans) N=32
Taux de réponse globale (TRG : RC+RP), n (%)	6 (100)	10 (90,9)	29 (90,6)
IC90%	[60,7 ; 100,0]	[63,6 ; 99,5]	[77,5 ; 97,4]
Répondeurs			
Réponse complète, n (%)	2 (33,3)	10 (63,6)	15 (46,9)
Réponse partielle, n (%)	4 (66,7)	3 (27,3)	14 (43,8)
Non répondeurs			
Absence de réponse	0	0	2 (3,1)
Réponse mixte, n (%)	0	0	0
Progression de la maladie, n (%)	0	1 (9,1)	1 (3,1)
Inconnue	1 (6,7)	0	1 (3,1)
– Décès, n (%)	0	0	0
– Arrêt précoce, n (%)	1 (6,7)	0	1 (3,1)

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Au total, 11 critères de jugement secondaires, bien qu'exploratoires, ont été retenus en raison de leur pertinence clinique et sont présentés ci-dessous.

Il s'agit de données non-comparatives obtenues lors de l'analyse principale de l'étude (date de point : 02/02/2023) qui a concerné 45 patients (enfants entre 2 et 18 ans). Parmi eux, les patients des groupes 2 et 3 (respectivement n = 12 et n = 15) correspondent au périmètre d'indication revendiqué par le laboratoire (enfants entre 2 et 12 ans).

- **Le pourcentage de survie** : 9 (20,0 %) patients sont décédés et 36 (80,0 %) ont été censurés. Il est à noter que le nombre décès dans le groupe 2 a été de 4 (33,3 % de la population totale de l'étude) et de 10 (66,7) dans le groupe 3. Par ailleurs, la probabilité de survie à 12 et 18 mois pour les patients atteints de SR-GvHD a été respectivement de 87,39 % (IC 95 % : [69,79 ; 95,07]) et 80,92 % (IC 95 % : [62,35 ; 90,95]).
- **Le taux de réponse globale (TRG : RC+RP) confirmé à J56** : le nombre de réponse (complète ou partielle) a été de 9 (75,0%) dans le groupe 2 et 11 (20,0 %) dans le groupe 3.
- **Le pourcentage de taux de réponse globale (TRG : RC+RP) à J14** : le nombre de réponses (complètes ou partielles) a été de 8 (66,7 %) dans le groupe 2 et 13 (86,7 %) dans le groupe 3 (au total 34 soit 75,6 %).
- **La meilleure réponse globale (MRG) (TRG : RC+RP)** : le nombre de réponses (complètes ou partielles) a été de 0 dans le groupe 2 et 1 (6,7 %) dans le groupe 3.
- **Le pourcentage de survie sans événement** : dans la population FAS, le nombre de patients ayant présenté un événement a été de 9 (20,0 %) et 36 (80,0 %) patients ont été censurés.
- **Le pourcentage de survie sans échec (SSE)** : dans la population FAS, 13 (28,9 %) patients ont eu au moins un événement ou un événement concurrent ; 5 (11,1 %) et 27 (60,0 %) ont été censurés.
- **Le pourcentage mortalité sans rechute (MSR)** : 6 (13,3 %) patients ont eu un événement et 3 (6,7 %) patients ont eu des événements concurrents (rechute/progression de la maladie hématologique) et 36 (80,0 %) patients ont été censurés.

3.3 Etude REACH 5

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, dont l'objectif était de d'évaluer l'activité, la pharmacocinétique et la tolérance du ruxolitinib ajouté à une dose standard de corticostéroïdes chez des patients pédiatriques (≥ 28 jours et < 18 ans) atteints de GvHD chronique modérée à sévère, naïfs de traitement ou réfractaires aux corticostéroïdes.

Les patients pouvaient avoir reçu une allogreffe de cellules souches provenant de tout type de donneur. Les patients ne pouvaient pas être atteints de GvHD aiguë ou d'une forme de chevauchement du GvHD.

La corticorésistance était définie par l'absence de réponse ou la progression de la GvHDc malgré un traitement ≥ 1 mg/kg/jour de prednisone pendant au moins une semaine ou par la persistance sans amélioration de la GvHDc malgré un traitement par $\geq 0,5$ mg/kg/jour de prednisone pendant au moins 4 semaines.

La cortico-dépendance était, elle, définie par la nécessité de majorer la dose de prednisone à plus de 0,25 mg/kg/jour après deux échecs de tentative de diminution de doses.

La durée de la phase de traitement de l'étude était de 156 semaines (39 cycles).

Il était possible de réduire progressivement la posologie reçue pour le traitement par ruxolitinib, inhibiteurs de la calcineurine ou corticostéroïdes selon un protocole prédéfini.

L'étude a débuté le 20/05/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 19/10/2022.

Traitements reçus

L'ensemble des patients a reçu du ruxolitinib, comprimés de 5 mg ou formulation buvable 5 mg/mL, deux fois par jour, selon les posologies déterminées lors de la phase 1 résumées dans le Tableau 6.

Les patients naïfs de traitement ont reçu de la méthylprednisolone (ou un équivalent de la prednisone). Les patients naïfs de traitement et réfractaires aux stéroïdes pouvaient recevoir de la ciclosporine ou du tacrolimus.

Tableau 6 : Etude REACH 5 – Schéma d'administration du ruxolitinib

Groupe d'âge	Forme pharmaceutique et voie d'administration	Dose par prise	Fréquence
Groupe 1 ≥ 12 ans et < 18 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou la forme buvable 5 mg/mL	10 mg (2 comprimés ou 2 mL de la forme buvable)**	Deux fois par jour
Groupe 2 ≥ 6 ans et < 12 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou la forme buvable 5 mg/mL	5 mg (1 comprimé ou 1 mL de la forme buvable)**	Deux fois par jour
Groupe 3 ≥ 2 ans et < 6 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou la forme buvable 5 mg/mL	4 mg/m ² (comprimé si la dose à prendre atteint 5 mg ou la forme buvable)**	Deux fois par jour
Groupe 4 ≥ 28 jours et < 2 ans	Formulation orale pédiatrique 5 mg/mL	X mg/m ² (formulation pédiatrique)** A définir sur la base de la phase I de REACH 4	Deux fois par jour

* Un comprimé entier pour usage oral peut être écrasé selon les instructions du manuel de pharmacie (si la dose calculée sur la base de la surface corporelle n'est pas de 5 mg ou 10 mg, l'écrasement n'est pas autorisé. Dans ce cas, la formulation liquide pédiatrique doit être administrée). La formulation orale pédiatrique doit être administrée conformément aux instructions du manuel de pharmacie.

**Les doses calculées doivent être arrondies au volume disponible le plus proche, conformément aux instructions figurant dans la manuel de pharmacie

Il convient de noter que les patients du groupe 2 (âgés de 6 à 12 ans) ont utilisé deux formulations différentes (50 % comprimé et 50 % forme buvable).

Le schéma de l'étude est présenté ci -après.

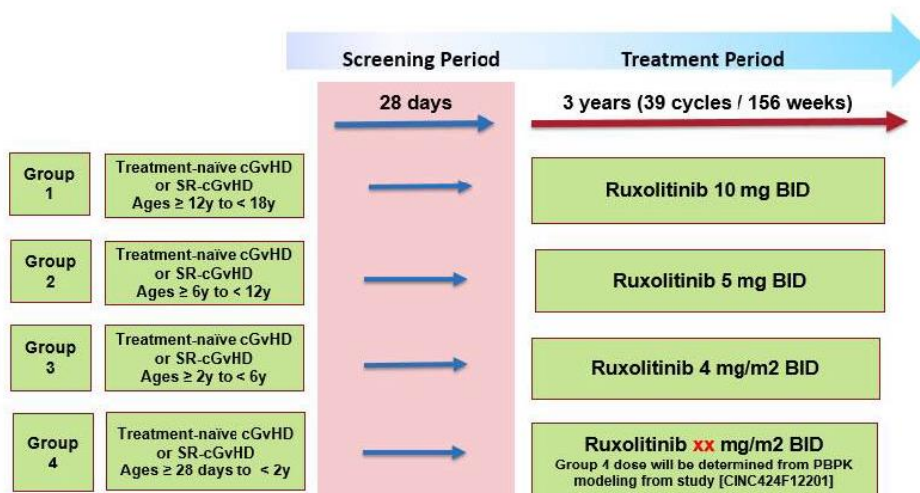


Figure 2 : Schéma de l'étude REACH5

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était :

Taux de réponse globale (TRG) au jour 1 du cycle 7, défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), selon les critères du consensus du National Institutes of Health¹² (population FAS).

Dans le cadre du calcul de la taille de l'échantillon, il avait été estimé que le TRG attendu était de 70 %, soit, une taille d'échantillon minimale de 42 patients pour une probabilité > 80 % d'obtenir un IC90% avec une limite inférieure ≥ 50 %.

Les critères de jugement secondaires définis a priori étaient :

- Des paramètres pharmacocinétiques ;
- Meilleure réponse globale (MRG) ;
- Durée de la réponse (DDR) ;
- Taux de réponse globale (TRG) au jour 1 du cycle 4 (fin du cycle 3) ;
- Survie sans échec (SSE) ;
- Incidence des rechutes/ récidives de tumeurs malignes ;
- Mortalité sans rechute (MSR) ;
- Survie globale (SG) ;
- Réduction de la dose quotidienne de corticostéroïdes ;
- Réduction à une faible dose de corticostéroïdes ;
- Echec de la greffe (évaluée par le chimérisme des cellules du donneur).

Population de l'étude

Au total, 45 patients traités par ruxolitinib ont été inclus. Ces patients ont été répartis en 4 groupes d'âge :

- Groupe 1 : ≥ 12 ans et < 18 ans ;

¹² Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al (2015) Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant; 21(6):984-999.

- **Groupe 2 : ≥ 6 ans et < 12 ans ;**
- **Groupe 3 : ≥ 2 ans et < 6 ans ;**
- Groupe 4 : ≥ 28 jours et < 2 ans.

Il est à noter que seuls les patients des groupes 2 et 3 (25 inclus, n=23 dans la population d'analyse) correspondent au périmètre d'indication revendiqué par le laboratoire et qu'aucune inclusion n'a été réalisée dans le groupe 4.

30 patients (66,7 %) avaient une tumeur maligne sous-jacente motivant la greffe. Au début du traitement de l'étude, la majorité des patients (58,3 %) étaient atteints de GvHD chronique modéré à sévère réfractaire aux stéroïdes.

Parmi eux, 30 patients (66,7 %) ont terminé le traitement et 11 (24,4 %) avaient arrêté prématurément le traitement par ruxolitinib.

L'ensemble patients (45) a reçu des traitements concomitants au cours de l'étude, notamment le sulfaméthoxazole/triméthoprime (71,1 %), l'aciclovir (57,8 %) et le paracétamol (55,6 %).

Tableau 7 : Population de l'étude REACH5

	Groupe 1 (≥ 12 ans - < 18 ans) RUX 10 mg $\times$ 2/j N = 23	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg $\times$ 2/j N = 18	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m² $\times$ 2/j N = 7	Total N=48
Population FAS, (n, %)	22 (95,7)	16 (88,9)	7 (100)	45 (93,8)
Naïf de traitement (n, %)	10 (43,5)	4 (22,2)	3 (42,9)	17 (35,4)
Réfractaires aux corticostéroïdes (n, %)	12 (52,2)	12 (66,7)	4 (57,1)	28 (58,3)

L'âge médian était de 14,6 ans (IE : 12,0 à 17,8) dans le groupe 1, 8,2 ans (IE : 6,0 à 11,0) dans le groupe 2 et 4,3 ans (IE : 2,0 à 5,7) dans le groupe 3.

Parmi ces 25 patients âgés de 2 ans à 12 ans inclus, 16 étaient réfractaires aux corticostéroïdes (12 (75,0 %) dans le groupe 2 et 4 (57,1 %) dans le groupe 3). Au total parmi les 23 patients analysés 56,3 % étaient des filles dans le groupe 2 et 71,4 % dans le groupe 3.

Résultats sur le critère de jugement principal : taux de réponse globale au jour 1 du cycle 7

La proportion de patients en réponse complète au jour 1 du cycle 7 lors de l'analyse intermédiaire (date de point : 19/10/2022) dans les groupes 2 et 3 sont décrites dans le tableau ci-après.

Il s'agit de données non-comparatives obtenues lors d'une analyse intermédiaire :

Tableau 8 - Etude REACH 5 – Taux de réponse globale à J28 (critère de jugement principal, population ITT, analyse intermédiaire, cut-off du 19/10/2022)

	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg × 2/j N = 16	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m ² × 2/j N = 7	Total (≥ 2 ans - < 18 ans) N=45
Taux de réponse globale (TRG : RC+RP), n (%)	8 (50,0)	2 (28,6)	18 (40,0)
IC90%	[27,9 ; 72,1]	[5,3 ; 65,9]	[27,7 ; 53,3]
Répondeurs			
Réponse complète, n (%)	2 (12,5)	1 (14,3)	4 (8,9)
Réponse partielle, n (%)	0	1 (14,3)	14 (31,1)
Non répondeurs			
Absence de réponse	2 (12,5)	1 (14,3)	5 (11,1)
Réponse mixte, n (%)	0	0	2 (4,4)
Inconnue	6 (37,5)	4 (57,1)	20 (44,4)
– Décès, n (%)	1 (6,3)	1 (14,3)	4 (8,9)
– Arrêt précoce, n (%)	3 (18,8)	2 (28,6)	12 (26,7)
– Visites manquées, n (%)	2 (12,5)	1 (14,3)	4 (8,9)

On note qu'au total 40,0 % (n=18/45) des patients ont été considérés comme répondeurs (IC_{90%} : [27,7 ; 53,3]) au jour 1 du 7^{ème} cycle, en deçà de la valeur attendue de 70%.

Par ailleurs, dans le cadre d'analyses en sous-groupes il a été observé que le :

- Le TRG à J1C7 était proche entre les patients naïfs de traitement (41,2 % ; IC_{90%} [21,2 ; 63,6]) et ceux réfractaires aux stéroïdes (39,3 % ; IC_{90%} [23,8 ; 56,5]) ;
- Le TRG à J1C7 était plus important chez les patients atteints de la GvHD chronique modérée (52,9 % ; IC_{90%} [31,1 ; 74,0]) par rapport aux patients atteints de la GvHD chronique sévère (32,1 % ; IC_{90%} [17,9 ; 49,4]).

Il est à noter que le TRG au jour 1 du 7^{ème} cycle pour le sous-groupe des patients atteints de GvHD réfractaires aux corticostéroïdes (N=28) a été de 39,3 % IC_{90%} [23,8 ; 56,5].

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Au total, 10 critères de jugement secondaires, bien qu'exploratoires et issues d'analyses non-comparatives, ont été retenus à titre informatif en raison de leur pertinence clinique et sont présentés ci-dessous à la date de point.

- **La meilleure réponse globale (MRG) jusqu'au jour 1 du cycle 7 (TRG : RC+RP)** : le nombre de réponses (complètes ou partielles) a été de 13 (81,3 %) dans le groupe 2 et 6 (85,7 %) dans le groupe 3.
- **Le taux de réponse globale au jour 1 du 7^{ème} cycle (TRG)** : le nombre de réponses (complètes ou partielles) a été de 25 (55,6 %) dans l'ensemble des groupes, 10 (62,5 %) dans le groupe 2 et 3 (42,9 %) dans le groupe 3.

- **Le pourcentage de survie sans échec (SSE)** : dans la population FAS, 18 (40,0 %) patients ont eu au moins un événement et 27 (60,0 %) ont été censurés.
- **La pourcentage survie globale** : 10 (22,2 %) patients sont décédés et 35 (77,8 %) ont été censurés.
- **La mortalité sans rechute (MSR)** : 9 (20,0 %) patients ont présenté un événement et 3 (6,7 %) patients ont présenté des événements concurrents (rechute/progression de la maladie hématologique) et 33 (73,3,0 %) patients ont été censurés.
- **La durée de la réponse¹³ au jour 1 du 7^{ème} cycle** : Parmi les 37 répondeurs jusqu'à C7D1, 12 sujets (32,4 %) ont présenté une progression de la GvHD chronique, sont décédés ou ont commencé une nouvelle thérapie systémique.

3.4 Qualité de vie

La qualité de vie des patients n'a pas été évaluée dans les études REACH 4 et REACH 5.

3.5 Profil de tolérance

3.5.1 Données issues des études cliniques

Etude REACH 4

Les données présentées sont les données non-comparatives obtenues à la date de point du 02 février 2023 (analyse finale). L'analyse a été réalisée sur l'ensemble des patients qui ont reçu au moins une dose de traitement. Les médianes d'exposition ont été respectivement dans les groupes 2 et 3 : 123,5 jours (min, max : 8,0 – 167,0), 140,0 jours (min, max : 29,0–287,0). Au total, pour l'ensemble des patients, la médiane d'exposition a été de 117,0 jours (min, max : 8,0–342,0).

Il est à noter que les patients ont pu recevoir le ruxolitinib sous forme de comprimé, de gélule dissoute dans un liquide ou de solution buvable. Parmi les 12 patients du groupe 2, 10 ont reçu le traitement sous forme de comprimé et 2 sous forme de gélules. Parmi les 15 patients du groupe 3, 8 ont reçu le traitement en formulation liquide et 7 le traitement sous forme de gélules.

Tableau 9 : EI rapportés - analyse du 02 février 2023 - étude REACH-4 :

	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg × 2/j N = 12	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m ² × 2/j N = 15	Total (≥ 2 ans - < 18 ans) N=45
Au moins un EI	12 (100)	15 (100)	45 (100)
EI de grade ≥3	11 (91,7)	12 (80,0)	39 (86,7)
EI graves	7 (58,3)	6 (40,0)	24 (53,3)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement par ruxolitinib	3 (25,0)	2 (13,3)	10 (22,2)
EI ayant conduit à une modification ou une réduction de dose du traitement par ruxolitinib	5 (41,7)	7 (46,7)	23 (51,1)
Décès	1 (6,3)	1 (14,3)	4 (8,9)

¹³ Evalué uniquement chez les répondeurs, temps écoulé depuis la première réponse jusqu'à la progression de la GvHD chronique, le décès ou la date de l'ajout d'une thérapie systémique supplémentaire pour la GvHD chronique

- La totalité des patients a présenté au moins 1 EI dont les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) ont été : l'anémie (20 patients, 44,4 %), suivie de la diminution du nombre de neutrophiles (12 patients, 26,7 %), la fièvre (10 patients, 22,2 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'hypertension, la neutropénie et la thrombocytopénie (9 patients chacun, 20,0 %).
- Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) ont été majoritairement d'origine hématologique : l'anémie (17 patients, 37,8 %), suivie de la diminution du nombre de neutrophiles (10 patients, 22,2 %), puis la neutropénie et la thrombocytopénie (9 patients chacun, 20,0 %).
- Le seul EIG ayant été rapporté chez $\geq 5\%$ des patients a été la fièvre (4 patients, 8,9 %). La majorité des EI graves ont été rapportés chez 1 à 2 patients chacun.
- Au total un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté chez 10 patients (22,2 %). La majorité des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 à 2 patients chacun. Aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté chez $\geq 5\%$ des patients.
- Au total, 23 patients (51,1 %) ont nécessité un ajustement ou une interruption de la dose en raison d'EI, parmi lesquels 20 patients (44,4 %) ont présenté des EI de grade ≥ 3 . La majorité des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 à 2 patients chacun. Les EI ayant nécessité un ajustement ou une interruption de la dose les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 5\%$ des patients) ont été : la diminution du nombre de neutrophiles (8 patients ; 17,8 %), la neutropénie (5 patients ; 11,1 %), et la diminution du nombre de leucocytes, l'anémie et la thrombocytopénie (2 patients chacun ; 4,4 %).
- 9 décès ont été rapportés, soit 20,0 % des patients dont 1 patient du groupe 3 et 2 patients du groupe 2. Ils sont survenus au-delà de 30 jours après l'arrêt du traitement.

Etude REACH 5

Les données présentées sont les données non-comparatives obtenues à la date de *point* du 19 octobre 2022 (analyse intermédiaire). L'analyse a été réalisée sur l'ensemble des patients qui ont reçu au moins une dose de traitement. Les médianes d'exposition ont été respectivement dans les groupes 2 et 3 : 59,1 semaines (min, max : 2,1 – 101,0), 58,9 semaines (min, max : 6,3–68,9). Au total, pour l'ensemble des patients, la médiane d'exposition a été de 55,1 semaines (min, max : 2,1–112,1).

Il est à noter que les patients ont pu recevoir le ruxolitinib sous forme de comprimé, de gélule dissoute dans un liquide ou de solution buvable. Parmi les 16 patients du groupe 2, 14 ont reçu le traitement sous forme de comprimé et 2 sous forme liquide. Parmi les 14 patients 4 ont reçu la forme liquide dans le but de faciliter la réduction de dose en formulation liquide. Pour rappel, l'ensemble des patients du groupe 3 ont reçu le traitement sous forme liquide.

Tableau 10 : EI rapportés - analyse du 10 octobre 2022 - étude REACH-5 :

	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg $\times$ 2/j N = 16	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m ² $\times$ 2/j N = 7	Total (≥ 2 ans - < 18 ans) N=45
Au moins un EI	15 (93,8)	7 (100)	44 (97,8)
EI de grade ≥ 3	9 (56,3)	4 (57,1)	29 (64,4)
EI graves	7 (43,8)	4 (57,1)	25 (55,6)

El ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement par ruxolitinib	1 (6,3)	1 (14,3)	7 (15,6)
El ayant conduit à une modification ou une réduction de dose du traitement par ruxolitinib	3 (18,8)	1 (14,3)	11 (24,4)
Décès	1 (6,3)	1 (14,3)	10 (22,2)

- Parmi les 97,8 % des patients ont présenté au moins 1 EI dont les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) a été l'anémie (10 patients, 22,2 %).
- De même l'EI de grade > 3 le plus fréquemment rapporté (≥ 20 %) a été l'anémie (9 patients, 20,0 %).
- Aucun EIG n'a été rapporté chez ≥ 5 % des patients. La majorité des EI graves ont été rapportés chez 1 (2,2 %) à 2 (4,4 %) patients chacun.
- Au total un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté chez 7 patients (15,6 %). Parmi ces 7 patients, 5 ont fait partie du groupe 1 (âgés de 12 à 18 ans). La totalité des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 patient chacun. Aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté chez ≥ 5 % des patients.
- Au total de 11 patients (24,4 %) ont nécessité un ajustement ou une interruption de la dose en raison d'EI, parmi lesquels 10 patients (22,2 %) ont présenté des EI de grade ≥ 3 . La majorité des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 à 2 patients chacun. Les EI ayant nécessité un ajustement ou une interruption de la dose chez ≥ 5 % des patients) ont été : système sanguin et lymphatique (8 patients ; 17,8 %), neutropénie (5 patients ; 11,1 %).
- 10 décès ont été rapportés, soit 22,2 % des patients dont 2 patients du groupe 2 et 1 patient du groupe 3 survenus au cours du traitement ou dans les 30 jours suivant la fin de celui-ci ainsi que 6 patients du groupe 1 et 1 patient du groupe 2 survenus au-delà de 30 jours après l'arrêt du traitement.

3.5.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de JAKAVI (ruxolitinib) (version 15.0 du 5 janvier 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : PGR de JAKAVI (version 15.0 du 5 janvier 2023)

Risques importants identifiés	Infections graves
Risques importants potentiels	Toxicité développementale
	Cancer de la peau non-mélanome (y compris le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel)
Informations manquantes	Données de sécurité à long terme, y compris les malignités secondaires
	Sécurité chez les patients pédiatriques ≥ 12 ans (uniquement pour la GvHD)

3.5.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport actualisé de pharmacovigilance couvrant la période du 23 février 2022 au 22 février 2023.

L'estimation de l'exposition cumulée en France est de 296 patients de moins de 18 ans .

Depuis le début de la commercialisation et à la date du 22 février 2024 (date de fin de la période de référence couverte par le dernier PSUR).

3.6 Données d'utilisation

Sans objet.

3.7 Modification du parcours de soins

La mise à disposition de cette nouvelle forme galénique et modalité d'administration de JAKAVI (ruxolitinib) peut avoir un impact sur le parcours de soins et de vie pour le patient, la famille et l'organisation des soins marquée notamment par une amélioration attendue de l'observance.

3.8 Programme d'études

- **Dans l'indication évaluée**

Aucune nouvelle étude clinique interventionnelle n'est prévue par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de cette demande. Les résultats finaux de l'étude REACH 5 dans la GvHDc support de cette demande d'autorisation d'AP sont attendus Q1 2025.

4. Discussion

La demande d'autorisation d'accès précoce de JAKAVI (ruxolitinib) dans l'indication : « traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques » repose essentiellement sur les données issues de deux études cliniques :

- Une étude de phase I/II chez les patients atteints de GvHD aiguë de grade II à IV (**REACH 4**) ;
- Une étude de phase II chez les patients atteints de GvHD chronique modérée à sévère (**REACH 5**).

Données d'efficacité chez les patients atteints de GvHD aiguë de grade II à IV

Au total, 45 patients ont été inclus dans l'étude REACH 4 et parmi eux 27 patients âgés de 2 à 12 ans. L'âge médian était de 14,3 ans (IE : 12,2 à 17,4) dans le groupe 1, 7,3 ans (IE : 6,1 à 8,8) dans le groupe 2 et 3,6 ans (IE : 2,3 à 5,8) dans le groupe 3.

Parmi ces 24 patients âgés de 2 ans à 12 ans, 17 étaient réfractaires aux corticostéroïdes.

Il a été observé un taux de réponse globale à J28 (critère de jugement principal) de 84,4 % (n=37 ; IC90% [72,8 ; 92,5]) dans la population globale de l'étude. Dans les groupes 2 et 3 correspondants aux groupes d'âge concernés par l'indication revendiquée, la proportion de patients en réponse globale à J28 a été respectivement de 83,3 % (n=12 ; IC90% [66,1 ; 99,6]) et 86,7% (n=15 ; IC90% [72,1 ; 99,7]).

Chez les patients âgés de plus de 12 ans (dans l'étude REACH 3), la supériorité du ruxolitinib avait été démontrée sur le taux de réponse globale maintenu à 28 jours (critère de jugement principal), avec un taux significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib (39,6 %) que dans le groupe BAT (*best available therapy*) (21,9 %) (OR : 2,38 ; IC_{95%} : [1,43-3,94], p = 0,0005)¹.

Données d'efficacité chez les patients atteints de GvHD chronique

Au total, 45 patients ont été inclus dans l'étude REACH 5 et parmi eux 23 patients correspondent à des patients âgés de 2 à 17 ans .

L'âge médian était de 14,6 ans (IE : 12,0 à 17,8) dans le groupe 1, 8,2 ans (IE : 6,0 à 11,0) dans le groupe 2 et 4,3 ans (IE : 2,0 à 5,7).

Parmi les 23 patients âgés de 2 ans à 12 ans, 17 étaient réfractaires aux corticostéroïdes, 10 étaient naïfs de tout traitement. Au total, parmi ces patients, 58,3 % étaient des filles dans le groupe 2 et 66,7 % étaient des garçons dans le groupe 3.

Au total, le taux de réponse global observé dans le cadre d'une analyse exploratoire et non comparative, qui a inclut les réponses complètes et partielles, a été de 39,3 % (IC_{90%} : [23,8 ; 56,5]) au Jour 1 du Cycle 7 chez les patients réfractaires aux corticoïdes et atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique modérée à sévère âgés de 2 ans à 12 ans.

Au total 40,0 % (n=18/45) des patients ont été considérés comme répondeurs (IC_{90%} : [27,7 ; 53,3]) au jour 1 du 7ème cycle en deçà de la valeur attendue de 70%.

Chez les patients âgés de plus de 12 ans (dans l'étude REACH 3), il a été observé un taux de réponse globale à 24 semaines (critère de jugement principal) significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib (49,7 %) que dans le groupe BAT (25,6%) avec un *odd ratio* de 2,99 (IC 95% : 1,86-4,80 ; p<0,0001). A noter que les taux de réponse complète étaient bas : 6,7 % dans le groupe ruxolitinib *versus* 3,0 % dans le groupe BAT. Chez les adolescents, des réponses ont été observées au jour 1 du cycle 7 chez 3/4 des patients adolescents (tous avaient une RP) dans le groupe ruxolitinib et chez 2/8 des patients adolescents (tous avaient une RP) dans le groupe BAT.

La supériorité du ruxolitinib a également été démontrée sur la survie sans échec de traitement (critère secondaire hiérarchisé), avec une différence statistiquement significative (HR = 0,370 ; IC 95%= 0,268-0,510 ; p < 0,0001). La probabilité de SSE estimée à 6 mois était plus élevé dans le groupe ruxolitinib (74,9%, IC_{95%} : 67,5 ; 80,9) que dans le groupe BAT (44,5% ; IC_{95%} : 36,5 ; 52,1)¹.

→ Validité interne

La portée des résultats de ces études REACH 4 et REACH 5 est limitée par les points suivants :

- les études incluent une population plus large que celle du périmètre de la demande d'accès précoce : chez les 2-12 ans, un tiers des patients étaient naïfs de traitement ;
- le schéma non comparatif de ces études ne permet qu'une estimation absolue de l'effet de JAKAVI (ruxolitinib) et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport aux alternatives thérapeutiques, à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ;
- l'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital ;
- l'absence de données robustes relatives à la qualité de vie des patients dont la portée resterait néanmoins limitée compte tenu du caractère ouvert de l'étude ;
- l'utilisation de différentes formes galéniques (comprimés, gélules, solutions buvables) dans les études cliniques.

Cependant, il convient de rappeler que, sur la base des études REACH 2 et REACH 3, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement de JAKAVI (ruxolitinib) en comprimé dans la même indication chez l'adulte et a attribué une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique¹⁴.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence de JAKAVI du 19 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19870_JAKAVI_PIC_EI_AvisDef_CT19870.pdf

→ Validité externe

De plus, la transposabilité de la population d'analyse à celle de la population de la demande d'accès précoce est discutable compte tenu :

- du faible nombre d'enfants de 2 à 12 ans et résistants aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ;
- le dosage chez les enfants de 2 à 6 ans ($4 \text{ mg/m}^2 \times 2/\text{j}$) utilisé dans l'étude est deux fois plus faible que celui recommandé pour cette demande accès précoce, cependant, selon le RCP les données pharmacocinétiques ont suggéré l'administration d'une dose de $8 \text{ mg/m}^2 \times 2/\text{j}$ pour cette tranche d'âge ;
- du nombre important de patients ayant une forme galénique différente (comprimé) de celle de la spécialité évaluée (solution buvable) ;
- des effets indésirables hématologiques liés au mécanisme d'action du ruxolitinib ne permettent pas son administration chez tous les patients atteints d'une GvHD aiguë corticorésistante.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbidité est attendu.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, JAKAVI (ruxolitinib) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

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 JAKAVI (ruxolitinib) dans l'indication concernée.

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

Chez les patients atteints de GvHD aiguë

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que la GvHD aiguë est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. Le pronostic des patients atteints d'une GvHD aiguë corticorésistante ou corticodépendante est sombre : la survie à 6 mois a été estimée à 49 % et la survie à 2 ans à 17 %.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où le niveau de preuve des données disponibles pour les alternatives disponibles utilisées hors AMM est faible et la stratégie n'est par ailleurs pas hiérarchisée.

Par ailleurs, une perte de chance ne peut être écartée pour les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans qui utiliseraient les alternatives disponibles ayant une AMM dans cette indication ou utilisées hors AMM, au regard :

- de l'apport démontré de JAKAVI (ruxolitinib) dans les études réalisées chez le patient âgé de 12 ans et plus (REACH 2) et chez le patient âgé de 2 à 18 ans (REACH 4).
- de données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population âgée de 2 à moins de 12 ans.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

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

JAKAVI 5 mg/mL, solution buvable, est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- les résultats d'une étude en ouvert, multicentrique, de phase III, comparative versus le meilleur traitement alternatif disponible réalisée chez le patient âgé de 12 ans et plus (étude REACH 2 chez les patients atteints de GvHD aigue de grade II à IV) a mis en évidence une supériorité du ruxolitinib sur le taux de réponse globale ;
- les données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population âgée de 2 à moins de 12 ans ;
- les résultats d'une étude en ouvert, multicentrique, de phase I/II et II, non comparative réalisée chez le patient pédiatrique (l'étude REACH 4 chez les patients atteints de GvHD aigue de grade II à IV a évalué le taux de réponse globale malgré les limites identifiées (cf. **Erreur ! Signet non défini.** Discussion) ;
- l'ensemble des données disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance.
- le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert notamment grâce à sa formulation liquide ayant un intérêt significatif dans un contexte pédiatrique ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté dans le cadre d'un contexte pédiatrique et présente des résultats cliniques et pharmacocinétiques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

Chez les patients atteints de GvHD chronique

5.5 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que la GvHD chronique est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. La GvHD chronique survient chez 30 à 50 % des patients dans le décours d'une allo-greffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute.

5.6 Absence de traitement approprié

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où le niveau de preuve des données disponibles pour les alternatives disponibles, hors AMM, dont la stratégie n'est par ailleurs pas hiérarchisée, est faible.

Par ailleurs, une perte de chance ne peut être écartée pour les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans qui utiliseraient ces alternatives hors AMM, au regard :

- de l'apport démontré de JAKAVI (ruxolitinib) dans les études réalisées chez le patient âgé de 12 ans et plus (REACH 3) et chez le patient âgé de 2 à 18 ans (REACH 5).
- de données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population âgée de 2 à moins de 12 ans.

5.7 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

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

JAKAVI 5 mg/mL, solution buvable, est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- les résultats d'une étude en ouvert, multicentrique, de phase III, comparative versus le meilleur traitement alternatif disponible réalisées chez le patient âgé 12 ans et plus (étude REACH 3 chez les patients atteints de **GvHD** chronique modérée à sévère) a mis en évidence une supériorité du ruxolitinib sur le taux de réponse globale ;
- les données pharmacocinétiques étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population âgée de 2 à moins de 12 ans ;
- les résultats d'une étude en ouvert, multicentriques, de phase I/II et II, non comparative réalisée chez le patient pédiatrique (étude REACH 5 chez les patients atteints de **GvHD** chronique modérée à sévère) a évalué le taux de réponse globale malgré les limites identifiées (cf. **Erreur ! Signet non défini.** Discussion) ;
- l'ensemble des données disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance.
- le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert notamment grâce à sa formulation liquide ayant un intérêt significatif dans un contexte pédiatrique ; le médicament dispose d'un plan de développement adapté dans le cadre d'un contexte pédiatrique et présente des résultats cliniques et pharmacocinétiques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

5.9 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de JAKAVI 5 mg/mL, solution buvable dans l'indication « JAKAVI est indiqué dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. »

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

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de

base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

JAKAVI 5 mg/mL, 11 décembre 2024

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



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social