



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 juin 2025

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - JAKAVI (CT_AP-481)
Examen - Extension d'indication JAKAVI mg/mL et 5 mg (greffon
contre l'hôte (GvHD) Pédiatrie)) (ruxolitinib (phosphate de) - (CT-
21281)

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.

Examen - Post-AMM - Première demande - JAKAVI (CT AP-481)

Examen - Extension d'indication JAKAVI 5 mg/mL et 5 mg (greffon contre l'hôte (GvHD) Pédiatrie)) (ruxolitinib (phosphate de) (CT-21281)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On passe à JAKAVI.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je fais rentrer l'expert. Sur ce dossier, il n'y a pas de rapport, et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le docteur Bruno en situation de conflits d'intérêts.

(Bénédicte Bruno rejoint la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour, Madame Bruno. Désolé, on a pris énormément de retard dans la journée. Merci de nous aider à contribuer à l'évaluation de cette extension d'indication et de cette demande d'accès précoce pour JAKAVI dans la maladie du greffon contre l'hôte. Le dossier va être présenté par notre chef de projet et on écoutera votre rapport ensuite.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui les spécialités JAKAVI, le ruxolitinib en solution buvable 5 milligrammes par millilitre et en comprimé à 5 milligrammes dans le cadre d'une demande d'accès précoce post-AMM et des demandes d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

L'indication d'AMM qui concerne cet examen aujourd'hui est la suivante. JAKAVI est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de GvHD aiguë et qui ont une réponse inadéquate aux corticoïdes et à d'autres traitements systémiques. JAKAVI est également indiqué chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 6 mois et plus, atteints de GvHD chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticoïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Pour rappel, en 2022, la CT avait octroyé à JAKAVI 5 milligrammes comprimés, un avis favorable au remboursement, donnant lieu à un SMR important et une ASMR de niveau IV dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique et qui ont une réponse inadéquate, résistant ou dépendant aux corticoïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Par ailleurs, la spécialité JAKAVI, cette fois-ci en solution buvable, 5 milligrammes par millilitre, est actuellement en accès précoce post-AMM dans l'indication suivante. JAKAVI est indiqué dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticoïdes ou à d'autres traitements systémiques.

C'est en janvier 2023 que JAKAVI a obtenu une extension d'AMM chez les patients ayant un âge inférieur à 2 ans et une extension pédiatrique. C'est dans ce contexte que le laboratoire demande l'élargissement de son accès précoce post-AMM, à savoir chez des patients atteints de GvHD aiguë âgés de 28 jours à moins de 2 ans et dans la GvHD chronique chez les patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans et qui ont une réponse inadéquate aux corticoïdes.

Au total, nous examinons trois dossiers aujourd'hui : cette demande d'AP2 post-AMM chez le nourrisson à moins de deux ans pour la spécialité solution buvable, une demande de remboursement dans l'indication pédiatrique, c'est-à-dire de 2 à 12 ans pour la forme comprimée et solution buvable, et un complément de gamme chez l'adulte pour la solution buvable.

Concernant les revendications du laboratoire, elles sont les suivantes. Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication d'AMM et une ASMR de niveau III dans l'indication pédiatrique. Il revendique une ASMR V chez l'adulte par rapport aux autres spécialités à base de ruxolitinib, qui étaient le comprimé 5 milligrammes, 10 milligrammes, 15 milligrammes, qui sont déjà inscrites aux collectivités et en ville. Cette présentation peut être utilisée chez des sujets ayant des difficultés à avaler des comprimés.

Concernant les données disponibles, elles ont déjà été évaluées par la Commission. En 2022, il s'agissait de l'étude REACH 2 et REACH 3. Ce sont des études de phase III comparatives versus le meilleur traitement disponible. Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale. Au cours de l'accès précoce chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, nous avons des études cliniques, REACH 4 et REACH 5, plus des données de pharmacocinétique. Ce sont des études de phase II, voire 1-2, non comparatives chez les enfants entre 2 et 18 ans, qui évaluaient également le taux de réponse globale. Pour la demande d'extension chez le nourrisson, nous avons uniquement des données d'études de modélisation pharmacocinétique. C'est l'ensemble de ces études, que ce soit chez l'adulte, chez l'enfant, ou la pharmacocinétique chez le nourrisson, qui porte la demande de remboursement chez l'enfant, que ce soit pour la forme comprimée ou solution buvable.

Concernant les données chez l'adulte, nous avons peu de données de bioéquivalence, mais le CHMP a accepté l'interchangeabilité de ces deux formes pharmaceutiques. Un bref rappel, parce que cela a déjà été évalué par la Commission de la Transparence, sur les critères de jugement principaux des études pivotales. Pour REACH 2 et REACH 3, nous avons une supériorité sur le taux de réponse globale pour le bras ruxolitinib. Chez l'enfant, ce sont des études non comparatives avec un taux de réponse globale pour la GvHD aiguë à 28 jours, autour de 90 %. Pour REACH 5, pour la GvHD chronique, autour de 50 % pour 6 ans à 12 ans, et de 2 à 6 ans, autour de 28 %.

Le profil de tolérance chez l'enfant est similaire à celui de l'adulte. Il se caractérisait par de l'hématotoxicité, surtout de grade 3, des thrombopénies, de l'anémie, la neutropénie, la

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication JAKAVI 5 mg/mL et 5 mg (greffon contre l'hôte (GvHD) Pédiatrie)) (ruxolitinib (phosphate de) (CT-21281)

Examen - Extension d'indication JAKAVI mg/mL et 5 mg (greffon contre l'hôte (GvHD) Pédiatrie)) (ruxolitinib (phosphate de) - (CT-21281)

thrombocytopénie, des infections, tel que Covid, le CMV, des infections des voies respiratoires et une hépatotoxicité avec une élévation des transaminases.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Bénédicte Bruno, à qui je cède la parole, qui est hématologue, référent au CHU de l'Université de Bordeaux et pédiatre.

M^{me} BRUNO.- Bonjour. Il y a beaucoup de redondance avec ce que l'on avait déjà présenté la première fois, je fais un récapitulatif. En plus, le chef de projet vient d'en reparler. Pour résumer, pour la partie demandes de remboursement, les GVH aiguës, c'est 50 % des GVH pédiatriques, des greffes pédiatriques, 20 % sont corticorésistantes. La GVH chronique est plus rare en pédiatrie, ça n'est que 20 %, par contre, on a plus de corticorésistantes. Dans la GVH aiguë, le risque est surtout vital, alors que dans la GVH chronique, il est surtout du domaine du handicap. Le risque de décès et de toxicité d'une greffe et en particulier de GVH est à peu près de 10 %.

Les REACH avaient montré un taux de réponse global de 70 % pour la GVH aiguë, 40 % pour la GVH chronique, ce sont tout de même d'excellents résultats, en tout cas pour la GVH aiguë. Le traitement de deuxième ligne pour la GVH aiguë, c'est le JAKAVI. Pour la GVH chronique, c'est très souvent le JAKAVI, mais ce n'est pas que le JAKAVI, contrairement à la GVH aiguë, où c'est vraiment le JAKAVI et rien d'autre, quasiment. Depuis les accès précoces et l'AMM obtenus chez les plus de 2 ans, il n'y a pas une nouvelle donnée de la littérature. Vraiment, pour conclure, le JAKAVI en France, comme dans le monde, c'est la deuxième ligne de la GVH aiguë, quel que soit l'âge. Pour la GVH chronique, c'est une des deuxième lignes possibles.

Je rappelle qu'en pédiatrie, tous les autres traitements de la GVH sont hors AMM, que ce soit en raison de l'âge ou de l'indication. C'est à dire que ce sont des médicaments qui ont parfois une AMM, mais dans d'autres indications. Le grand effet secondaire du JAKAVI, ce sont les cytopénies, mais c'est bien connu.

On va passer à la deuxième partie qui est l'accès précoce pour les moins de 2 ans. Là, il n'y a finalement pas de données. REACH ne donne pas de données cliniques d'efficacité et de tolérance dans cette population. Cela a été extrapolé sur les résultats des protocoles REACH, mais vous vous en doutez.

En pédiatrie, plus l'enfant est petit, plus on est démunie sur les ressources thérapeutiques parce qu'il n'y a pas d'études faites, et il n'y a pas d'AMM. Les moins de 2 ans, c'est une population qui a encore moins d'accès que les plus de 2 ans par absence d'AMM, aussi parce que parmi certaines thérapeutiques, comme la photophérèse, en particulier dans la GVH chronique, sont très difficiles à faire en pédiatrie parce qu'il faut des grosses voies d'abord veineuses. Cela implique de reposer des cathéters. Il y a des molécules auxquelles on n'a pas accès, comme le belumosudil qui est une nouvelle molécule dans la GVH chronique. Enfin il y a des galéniques qui ne sont pas du tout adaptées, ou où on n'a pas de données de posologie.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication JAKAVI 5 mg/mL et 5 mg (greffon contre l'hôte (GvHD) Pédiatrie)) (ruxolitinib (phosphate de) (CT-21281)

Examen - Extension d'indication JAKAVI 1 mg/mL et 5 mg (greffon contre l'hôte (GvHD) Pédiatrie)) (ruxolitinib (phosphate de) - (CT-21281)

Je dirais que chez cette population de moins de 2 ans, c'est vraiment un médicament essentiel. Quand on ne l'avait pas, que faisait-on ? On continuait les corticoïdes, même si c'était moyennement efficace, mais on prolongeait la durée, on faisait des très fortes doses. Cela évite le recours à des voies centrales, soit pour la photophérèse, soit pour d'autres traitements de GVH qui ne sont que intraveineux. Cela évite aussi surtout de faire ce que j'ai appelé des adaptations fait maison, c'est-à-dire notre petite cuisine qu'on fait sur des traitements avec nos supprimeurs connus chez l'adulte ou le grand enfant, et qu'on adapte chez le tout petit en dilution, un peu sur le coin de la table.

Vraiment, il n'y a pas de nouvelles données de la littérature par rapport au REACH, mais le JAKAVI est vraiment un médicament majeur dans la GVH du tout petit.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Très bien, merci beaucoup.

M^{me} BRUNO.- J'ai oublié de dire la population cible, c'est du JAKAVI, tout confondu. Il n'y a tout de même que 300 greffes pédiatriques en France et je dirais comme ça, en faisant des calculs, c'est une centaine de patients, un tiers des patients par an pourraient avoir besoin du JAKAVI de 0 à 18 ans.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Moins de 2 ans, vous savez combien ça fait ?

M^{me} BRUNO.- Ça ferait une petite vingtaine.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Cela aurait été envisageable qu'ils fassent au moins une étude de PK qui ne soit pas juste de la modélisation ?

M^{me} BRUNO.- Ça aurait été bien, je pense. Mais ils n'ont pas réussi à inclure. À l'époque, je me souviens, ils n'ont pas réussi à inclure des patients. Mais c'est sûr qu'une étude de PK sur des 0 à 2 ans qui sont des populations très spéciales, ce serait très intéressant, oui.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne sais pas si l'ANSM est connectée, si vous voulez peut-être commenter sur l'extension pour les moins de 2 ans, puisqu'on n'est pas tant habitué que ça d'avoir des données de PK modélisées. Comment ces données sont validées pour donner des variations, des extensions d'indication pédiatriques ?

M^{me} KASSEM-YOUSSEF.- Les experts PK ne pouvaient pas se connecter aujourd'hui. Mais pour JAKAVI, l'extension était approuvée sur la base d'une extrapolation purement pharmacocinétique dans cet état d'absence de données cliniques et dans la tranche d'âge discutée. Oui, en pédiatrie, on se base trop sur l'extrapolation pharmacocinétique avec des modèles qui sont jugés et validés par les experts PK. Dans ce cas de JAKAVI, ces modèles ont été validés et jugés acceptables. Ce qui a permis d'avoir des doses qui permettent d'avoir une exposition similaire chez les enfants, comme les adultes, sur la base d'une efficacité similaire chez les deux populations.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OK. Madame Bruno, ça vous arrive de le doser ?

M^{me} BRUNO.- Nous, on ne le fait pas trop, mais j'ai des collègues qui le font. Ça dépend un peu des services et de l'accès à ce dosage. Comme on ne le fait pas à Lille et qu'il faut l'envoyer, on ne le fait pas. Mais il y a beaucoup d'équipes qui le font. Après, on n'a pas vraiment des standards clairs de ce qu'on souhaite comme fourchette de dosage. L'interprétation est tout de même difficile. Mais c'est vrai qu'autant on n'a pas de doutes sur l'efficacité du JAKAVI chez les tous petits, autant la posologie, c'est tout de même un peu plus compliqué de conclure sur une posologie adéquate.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis bien d'accord. Y a-t-il des questions en ligne ou dans la salle ? Apparemment, non. On va vous remercier. On va débattre et voter. Merci beaucoup.

(Bénédicte Bruno quitte la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est parfaitement limpide. C'est une journée d'extension d'indication pédiatrique avec des données modélisées. Je crois que le complément de gamme chez l'adulte, ça ne pose pas de problème. La suspension buvable, d'habitude, ça passe aussi.

Sur les plus de 2 ans, on a tout de même des données cliniques qui sont de nature non comparative et celles qu'on avait vues pour l'accès précoce, pour lesquelles on avait déjà donné un accès précoce. Ça ne me pose pas forcément de problème qu'on aligne sur les évaluations qui ont été faites sur l'adulte, étant donné qu'on s'attend à ce que la physiopathologie de la maladie soit similaire, et qu'on a tout de même des données cliniques.

Sur les moins de 2 ans, la demande, c'est de ne pas faire de différences et d'aligner toutes les tranches. C'est ce qu'on a fait, c'est la jurisprudence qu'on a donnée sur les autres dossiers avec des données de cette même nature. On va voter alignement avec l'adulte, cela vous va comme ça ? Pour le complément de gamme adulte, on a besoin de voter ? C'est l'ASMR V par rapport aux comprimés ?

Un chef de projet pour la HAS.- Peut-être préciser qu'on restreint cette forme pharmaceutique uniquement pour les personnes qui n'arrivent pas à avaler.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Peut-être dans la place de la strat.

Un chef de projet pour la HAS.- Même le laboratoire, dans sa revendication de l'ASMR V, le précise. On peut aussi le préciser.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ça sera utilisé comme ça ? Oui. Très bien. Il nous faut aussi voter sur l'extension du périmètre de l'accès précoce pour les moins de 2 ans.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication JAKAVI 5 mg/mL et 5 mg (greffon contre l'hôte (GvHD) Pédiatrie)) (ruxolitinib (phosphate de) (CT-21281)

Examen - Extension d'indication JAKAVI mg/mL et 5 mg (greffon contre l'hôte (GvHD) Pédiatrie)) (ruxolitinib (phosphate de) - (CT-21281)

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai une question. La CT, en 2022, avait demandé d'être destinataire de l'étude REACH 3 concernant les études et les résultats de suivi global. Peut-être qu'on peut le reconduire dans le cadre du droit commun ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, on base toute notre décision pédiatrique sur la transposabilité de l'étude adulte, donc c'est légitime de continuer à le demander. Pour le vote c'est l'extension pédiatrique, la solution buvable pour l'adulte et l'accès précoce pour les moins de 2 ans dans l'ordre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et vous avez voté à l'unanimité pour un alignement, une ASMR V versus comprimé, et 4 oui pour les critères de l'accès précoce.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Très bien.

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