

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ruxolitinib

JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg

comprimés

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 19 octobre 2022

→ Hématologie

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le **traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate (résistants ou dépendants) aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.**

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate (résistants ou dépendants) aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique actuelle des GvHD repose en première intention sur un traitement systémique à base de **corticostéroïdes pour les GvHD aiguës de grade II à IV et pour les GvHD chroniques modérées à sévères** compte tenu de l'état hyper-inflammatoire du patient. 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.

Les recommandations européennes de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) actualisées en 2020 indiquent qu'il n'existe aucun traitement standard de deuxième intention pour les GvHD aiguës ou chroniques cortico-résistantes.

Place du médicament

La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est un **traitement de première intention** dans la stratégie de prise en charge des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Recommandations particulières

La Commission souhaite être destinataire des données finales de survie globale issues de l'étude REACH 3 dès que celles-ci seront disponibles. Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.

| | |
|--|---|
| Motif de l'examen | Extension |
| Indication concernée | 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. |
| SMR | IMPORTANT |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la nouvelle modalité de prise en charge constituée par JAKAVI (ruxolitinib), - de la simplicité de son administration par sa forme en comprimé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire ; - des résultats des études cliniques disponibles étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, notamment : <ul style="list-style-type: none"> • des données d'efficacité à court terme issues d'une étude de phase III comparative, randomisée, réalisée en ouvert qui ont démontré une supériorité du ruxolitinib par rapport aux traitements comparateurs utilisés sur le taux de réponse globale à 28 jours (OR=2,64 [IC95% : 1,65-4,22]) et 56 jours (OR=2,38 [IC95% : 1,43-3,94]) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GVH aiguë corticorésistante de grade II-IV (étude REACH 2), • des données d'efficacité issues d'une étude de phase III, comparative, randomisée, multicentrique, en ouvert qui ont démontré une supériorité du ruxolitinib sur le taux de réponse globale à 24 semaines (OR=2,99 [IC95% : 1,86-4,80]) et la survie sans échec de traitement (HR=0,37 [IC95% : 0,27-0,51]) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GVH chronique modérée à sévère réfractaire ou dépendante aux corticoïdes (étude REACH 3), - du besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le traitement des patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques, - du profil de tolérance acceptable et connu du ruxolitinib marqué par une majorité d'effets indésirables hématologiques liés à son mécanisme d'action, <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale évaluée à titre exploratoire dans des situations cliniques engageant le pronostic vital, - le faible nombre de patients adolescents âgés de 12 à 18 ans inclus (environ 3% dans chaque étude) ne permettant pas d'assurer la transposabilité des résultats des études cliniques dans cette population. <p>La Commission considère que JAKAVI (ruxolitinib), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.</p> |
| ISP | JAKAVI n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | La prise en charge thérapeutique actuelle des GvHD repose en première intention sur un traitement systémique à base de corticostéroïdes pour les GvHD aiguës de grade II à IV et pour les GvHD chroniques modérées à sévères compte tenu de l'état hyper-inflammatoire du patient. 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.

Les recommandations européennes de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) actualisées en 2020¹ indiquent qu'il n'existe aucun traitement standard de deuxième intention pour les GvHD aiguës ou chroniques cortico-résistantes.

Place de JAKAVI (ruxolitinib) dans la stratégie thérapeutique

La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est un **traitement de première intention** dans la stratégie de prise en charge des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Population cible

La population cible de JAKAVI (ruxolitinib) est estimée entre 600 à 930 patients.

¹ Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, Ciceri F, Cornelissen J, Malladi R, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Holler E, Lawitschka A, Mielke S, Mohty M, Arat M, Nagler A, Passweg J, Schoemans H, Socié G, Solano C, Vrhovac R, Zeiser R, Kröger N, Basak GW. 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. *Lancet Haematol.* 2020 Feb;7(2):e157-e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X. PMID: 32004485.

Sommaire

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. Contexte | 6 |
| 2. Indications | 6 |
| 3. Posologie | 7 |
| 4. Besoin médical | 9 |
| 5. Comparateurs cliniquement pertinents | 12 |
| 5.1 Médicaments | 12 |
| 5.2 Comparateurs non médicamenteux | 13 |
| 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international | 13 |
| 7. Rappel des précédentes évaluations | Erreur ! Signet non défini. |
| 8. Analyse des données disponibles | 13 |
| 8.1 Efficacité | 14 |
| 8.2 Qualité de vie | 20 |
| 8.3 Tolérance | 20 |
| 8.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT | Erreur ! Signet non défini. |
| 8.5 Données d'utilisation | 23 |
| 8.6 Résumé & discussion | 23 |
| 8.7 Programme d'études | 26 |
| 9. Place dans la stratégie thérapeutique | 26 |
| 10. Conclusions de la Commission | 27 |
| 10.1 Service Médical Rendu | 27 |
| 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu | 28 |
| 10.3 Population cible | 29 |
| 11. Autres Recommandations de la Commission | 29 |
| 12. Informations administratives et réglementaires | 30 |
| 13. Annexe | Erreur ! Signet non défini. |

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

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de la spécialité JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimés sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM obtenue le 29 avril 2022 : « **Traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate (résistants ou dépendants) aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques** ».

JAKAVI (ruxolitinib) a fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM pour le dosage 5 mg (suite à la décision favorable de la HAS en date du 31 mars 2022²) puis d'un accès précoce post-AMM pour les dosages 5 mg et 10 mg (suite à la décision favorable de la HAS en date du 21 juillet 2022³) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'extension d'indication.

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus Kinase (JAK) 1 et 2 administré par voie orale et ayant une activité immunosuppressive. Le ruxolitinib interfère avec la signalisation d'un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.

Pour rappel, la Commission de la Transparence a déjà évalué la spécialité JAKAVI (ruxolitinib) dans deux autres indications :

- Le « traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (*polycythemia vera*) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocythémie essentielle » (AMM obtenue le 23/08/2012) : dans son avis du 9 janvier 2013⁴, la Commission a considéré un SMR important et une ASMR modérée,
- Le « traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée » (AMM obtenue le 11/03/2015) : dans son avis du 25 novembre 2015⁵, la Commission a considéré un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique en deuxième ligne de traitement de la polyglobulie de Vaquez.

2. Indications

« Myélofibrose (MF)

Jakavi est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocythémie essentielle.

Maladie de Vaquez (polycythémie vraie, PV)

Jakavi est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Jakavi est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/jakavi_ap33_decision_et_avisdef_ct.pdf

³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/jakavi_ap106_decision_et_avis_ct.pdf

⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/jakavi_ins__avis2_ct12530.pdf

⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14318_JAKAVI_PIC_EI_Avis3_CT14318.pdf

réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (voir rubrique 5.1). »

3. Posologie (relative à la maladie du greffon contre l'hôte)

« Le traitement par Jakavi ne doit être instauré que par un médecin ayant l'expérience de l'administration de médicaments anticancéreux.

Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par Jakavi.

L'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être contrôlé toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose de Jakavi, puis lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie dans le GvHD (cf RCP pour les autres indications)

Dose initiale

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale. Jakavi peut être ajouté à l'utilisation continue de corticostéroïdes et/ou d'inhibiteurs de la calcineurine (ICNs).

Modifications de la dose

La dose peut être modifiée en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Maladie du greffon contre l'hôte

Des diminutions de la dose et des interruptions temporaires du traitement peuvent être nécessaires chez les patients présentant une GvHD avec thrombopénie, neutropénie ou élévation de la bilirubine totale après traitement de soutien standard incluant facteurs de croissance, traitements anti-infectieux et transfusions. Une diminution d'un niveau de dose est recommandée (de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour ou de 5 mg deux fois par jour à 5 mg une fois par jour). Chez les patients qui ne tolèrent pas Jakavi à une dose de 5 mg une fois par jour, le traitement doit être interrompu. Les recommandations posologiques détaillées sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 - Recommandations posologiques pendant le traitement par ruxolitinib pour les patients atteints de GvHD présentant une thrombopénie, une neutropénie ou une élévation de la bilirubine totale

| Paramètre biologique | Recommandation posologique |
|---|--|
| Nombre de plaquettes < 20 000/mm ³ | Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Si le nombre de plaquettes est ≥ 20 000/mm ³ dans les sept jours, la dose peut être augmentée au niveau de dose initiale ; sinon maintenir la dose réduite. |
| Nombre de plaquettes < 15 000/mm ³ | Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit ≥ 20 000/mm ³ , puis reprendre à un niveau de dose inférieur. |
| Nombre absolu des neutrophiles (NAN) ≥ 500/mm ³ à < 750/mm ³ | Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Reprendre au niveau de dose initial si le NAN est > 1 000/mm ³ . |
| Nombre absolu des neutrophiles < 500/mm ³ | Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le NAN soit > 500/mm ³ , puis reprendre à un niveau de dose inférieur. Si le NAN est > 1 000/mm ³ , la posologie peut reprendre au niveau de dose initial. |
| Élévation de la bilirubine totale, non provoquée par une GvHD (pas de GvHD hépatique) | > 3,0 à 5,0 x limite supérieure de la normale (LSN) : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ≤ 3,0 x LSN. |
| | > 5,0 à 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi pendant 14 jours jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤ 3,0 x LSN. Si la bilirubine totale est ≤ 3,0 x LSN |

| | |
|--|--|
| | le traitement peut reprendre à la dose actuelle. Si elle n'est pas ≤ 3 x LSN après 14 jours, reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur. |
| | > 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0$ x LSN, puis reprendre à un niveau de dose inférieur. |
| Elévation de la bilirubine totale, provoquée par une GvHD (GvHD hépatique) | > 3,0 x LSN : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0$ x LSN. |

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de doubles inhibiteurs des CYP2C9/3A4

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour (voir rubrique 4.5 du RCP). L'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour doit être évitée.

Il est recommandé de surveiller plus fréquemment (par exemple deux fois par semaine) les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à ruxolitinib au cours du traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou par des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes chez les patients atteints de MF doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. La dose initiale recommandée chez les patients atteints de PV et de GvHD présentant une insuffisance rénale sévère est de 5 mg deux fois par jour. Le patient doit être surveillé étroitement au regard de la tolérance et de l'efficacité pendant le traitement par ruxolitinib.

Il n'y a pas de données chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance rénale terminale IRT.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de MF présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les doses ultérieures doivent être adaptées sur la base d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité. La dose initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour pour les patients atteints de PV. Si une insuffisance hépatique est diagnostiquée pendant le traitement par ruxolitinib, le patient doit bénéficier d'une surveillance de l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, au moins toutes les 1 à 2 semaines au cours des 6 premières semaines de traitement par ruxolitinib, puis lorsque cela est cliniquement indiqué après stabilisation de la fonction hépatique et de l'hémogramme. La dose de ruxolitinib peut être adaptée afin de réduire le risque de cytopénie.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère non liée à la GvHD, la dose initiale de ruxolitinib doit être diminuée de 50 % (voir rubrique 5.2 du RCP).

Chez les patients présentant une GvHD hépatique et une élévation de la bilirubine totale > 3 x LSN, les numérations sanguines doivent être surveillées plus fréquemment afin de détecter une toxicité, et une diminution de la dose d'un niveau de dose est recommandée.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique supplémentaire n'est recommandée chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Jakavi chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans atteints de MF et de PV n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1 du RCP).

Chez les patients pédiatriques (âgés de 12 ans et plus) présentant une GvHD, la sécurité et l'efficacité de Jakavi sont soutenues par des preuves issues des études de phase 3 randomisées REACH2 et REACH3. La dose de Jakavi chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus présentant une GvHD est la même que chez les adultes. La sécurité et l'efficacité de Jakavi n'ont pas encore été établies chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Arrêt du traitement

Le traitement de la MF et de la PV peut être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice/risque reste positif. En revanche, le traitement doit être arrêté après 6 mois en l'absence de réduction de la taille de la rate ou d'amélioration des symptômes depuis l'instauration du traitement.

Il est recommandé que, pour les patients ayant démontré un certain degré d'amélioration clinique, le traitement par ruxolitinib soit interrompu s'ils conservent une taille de rate supérieure à 40 % par rapport à la taille initiale (à peu près équivalent à une augmentation de 25 % du volume de la rate) et s'ils n'ont plus d'amélioration tangible des symptômes liés à la maladie.

En cas de GvHD, une diminution de la dose de Jakavi peut être envisagée chez les patients présentant une réponse et après avoir arrêté les corticostéroïdes. Une diminution de 50 % de la dose de Jakavi tous les deux mois est recommandée. Si les signes ou les symptômes de GvHD réapparaissent pendant ou après la diminution de la dose de Jakavi, une ré-augmentation de la dose doit être envisagée.

Mode d'administration

Jakavi doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'omission d'une dose, le patient ne doit pas prendre une nouvelle dose, mais doit attendre la prochaine dose selon la prescription habituelle. »

4. Besoin médical

Description de la maladie et manifestations cliniques

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. En France, en 2020, 1 857 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches⁶. 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.

⁶ Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. Disponible en ligne : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> (consulté le 11/10/2021)

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. Ainsi, 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 greffe.⁷

GvHD aiguë (GVHDa)

La GvHD aiguë est une maladie grave, d'évolution souvent fatale, et dont l'incidence chez les patients greffés est importante (entre 30 à 60% des patients concernés en post-greffe). 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). Le traitement de première ligne de la GvHD aiguë repose sur la corticothérapie. La proportion de GvHD aiguës chez les patients recevant une greffe de CSH peut atteindre 50% malgré un traitement immunosuppresseur préventif systématique. Parmi ces patients, la proportion de cortico-résistance est estimée entre 35 et 50%⁸. Ces formes sont les plus graves, associées à une mortalité élevée. La GvHD aiguë est une maladie grave, d'évolution souvent fatale, et dont l'incidence chez les patients greffés est importante.

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%.

GvHD chronique (GVHDc)

La GvHD chronique se produit plus tardivement ; elle peut se produire après une GVHDa ou après une période sans symptômes et indépendamment d'un antécédent de GVHDa. Elle se distingue de la GVHa 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 complication constituant une des principales causes de décès tardifs.

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

⁷ 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>

⁸ Malard F et al. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020

atteints de GvHD chronique resteront réfractaires ou dépendants à la corticothérapie qui constitue la première ligne thérapeutique.

Epidémiologie

En France, 1857 patients ont reçu une allogreffe en 2020⁹. 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%^{10,11}. Le nombre de patients atteints d'une GvHD aiguë résistante ou dépendante aux corticoïdes serait alors compris entre 325 et 465 patients par an.

L'incidence de la GvHD chronique est variable, avec des estimations allant de 30 à 50% des receveurs d'allogreffe¹². Les patients corticorésistants ou dépendants représentent 50% des patients allogreffés¹³. Le nombre de patients atteints d'une GvHD chronique résistante ou dépendante aux corticoïdes serait alors compris entre 279 et 465 patients par an.

Prise en charge thérapeutique actuelle

La prise en charge thérapeutique actuelle des GVHD repose en première intention sur un traitement systémique à base de **corticostéroïdes pour les GVH aiguës de grade II à IV et pour les GVHD chroniques modérées à sévères** compte tenu de l'état hyper-inflammatoire du patient. 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.

Les recommandations européennes de *l'European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) actualisées en 2020¹⁴ indiquent qu'il n'existe **aucun traitement standard de deuxième intention** pour les GvHD aiguës ou chroniques cortico-résistantes. Cependant, différents traitements sont cités comme étant prescrits et utilisés dans la pratique courante (hors AMM) : les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A), la photophérèse extracorporelle (ECP), l'ibrutinib, le mycophénolate mofétil, le rituximab, le sirolimus, l'évérolimus, la pentostatine, les inhibiteurs de protéasome, les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les inhibiteurs des Janus kinases.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le traitement des patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

⁹ Rapport médical et scientifique de l'agence de biomédecine (2020). Activité nationale de greffe de CSH. Disponible : https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-09/ABM_PG_CSH_Activit%C3%A9_nationale_de_greffe_de_CSH_2020.pdf

¹⁰ Malard F et al. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020

¹¹ 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

¹² Zeiser R, Blazar BR (2017b) Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* 377 (26): 2565-2579.

¹³ Magenau J, Runaas L, Reddy P (2016) Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 173 (2): 190-20

¹⁴ Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, Ciceri F, Cornelissen J, Malladi R, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Holler E, Lawitschka A, Mielke S, Mohty M, Arat M, Nagler A, Passweg J, Schoemans H, Socié G, Solano C, Vrhovac R, Zeiser R, Kröger N, Basak GW. 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. *Lancet Haematol.* 2020 Feb;7(2):e157-e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X. PMID: 32004485.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de JAKAVI (ruxolitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients âgés de 12 ans et plus dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

5.1 Médicaments

| NOM (DCI) Laboratoire | CPT* iden- tique | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge |
|---|------------------------|--|----------------|-----------|-------------------|-----------------|
| THYMOGLOBULINE (immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains) Sanofi-Genzyme | Non | Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante | 17/01/2007 | Important | ASMR V | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que l'ANSM ait conclu que l'efficacité et la sécurité de LEUKOTAC (inolimomab) sont fortement 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 2021¹⁵).

Les spécialités suivantes, bien qu'étant utilisées en hors AMM, sont recommandées par l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation*¹⁴ ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, la pentostatine, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus, le vedolizumab et la transplantation de microbiote fécal.

¹⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/leukotac_aap_preamm_avisdef_ctap21.pdf

5.2 Comparateurs non médicamenteux

La photophérèse extracorporelle est également mentionnée dans les recommandations de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation*¹⁴.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de JAKAVI (ruxolitinib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que les spécialités recommandées par l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* et utilisées hors AMM.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable :

- "Treatment of steroid-refractory **acute** graft-versus-host disease in adult and pediatric patients 12 years and older" (obtenue le 24/05/2019)
- "Treatment of **chronic** graft-versus-host disease after failure of one or two lines of systemic therapy in adult and pediatric patients 12 years and older" (obtenue le 22/09/2021)

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays | Prise en charge | |
|-------------|---|---------------------|
| | Oui / Non / En cours | Population(s) |
| Royaume-Uni | Non (Absence de demande de prise en charge) | |
| Allemagne | Non (demande à venir) | Population de l'AMM |
| Pays-Bas | Non (demande à venir) | Population de l'AMM |
| Belgique | Non (demande à venir) | Population de l'AMM |
| Espagne | Non (demande à venir) | Population de l'AMM |
| Italie | Non (demande à venir) | Population de l'AMM |

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de JAKAVI (ruxolitinib) dans le traitement de la GvHD réfractaire ou dépendante aux corticostéroïdes après une allogreffe de cellules souches repose principalement sur trois études :

- deux études en ouvert, multicentriques, de phase III, comparatives versus le meilleur traitement alternatif disponible et randomisées (l'étude **REACH 2** chez les patients atteints de GvHD aigüe de grade II à IV et l'étude **REACH 3** chez les patients atteints de GvHD chronique modérée à sévère).

- une étude de phase II (REACH 1) ouverte, multicentrique, prospective, simple groupe, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques par ruxolitinib chez des patients atteints de GvHD aigue de grade II à IV réfractaire aux corticostéroïdes. Compte tenu de l'absence de comparaison et du moindre niveau de preuve par rapport aux études REACH 2 et REACH 3, cette étude ne sera pas présentée.

A noter que des données issues de l'accès précoce pré-AMM sont disponibles (cf. chapitre [Données d'utilisation](#)).

7.1 Efficacité

7.1.1 Etude REACH 2 : patients atteints de GVH aigue grade II à IV corticorésistante

Méthode

L'étude REACH 2 est une étude de phase III, randomisée, multicentrique (117 centres dont 16 français), réalisée en ouvert comparant l'administration du ruxolitinib au meilleur traitement alternatif disponible (BAT : *best available therapy*) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GvHD aigue de grade II à IV réfractaire ou dépendante aux corticoïdes après une allogreffe de cellules souches.

La corticorésistance était définie par la progression de la GvHDa malgré un traitement de 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant au moins 3 jours ou par la persistance sans amélioration de la GvHDa malgré un traitement par corticothérapie systématique à forte dose pendant au moins 7 jours.

La corticodépendance était définie par la nécessité de majorer la dose de méthylprednisolone à plus de 2 mg/kg/jour (ou dose équivalente de prednisone $\geq 2,5$ mg/kg/jour) ou l'incapacité de diminution progressive de la dose de méthylprednisolone à $< 0,5$ mg/kg/jour (ou dose équivalent de prednisone $< 0,6$ mg/kg/jour) pendant au moins 7 jours.

Les BAT étaient définis par l'investigateur avant la randomisation des patients et incluaient 9 options : le recours à la photophérèse extracorporelle, au méthotrexate à faible dose, au mycophénolate mofétil, à l'évérolimus, au sirolimus, à l'infliximab, aux globulines anti-thymocytes, aux cellules stromales mésenchymateuses, à l'étanercept.

En plus du traitement de l'étude (ruxolitinib ou BAT), les patients pouvaient recevoir des soins de support de l'allogreffe (ex : médicaments anti-infectieux, vaccins, antibiotiques, transfusions), mais également les traitements de prophylaxie de la GvHD aigue initiés avant la randomisation (corticoïdes systémiques, ciclosporine ou tacrolimus et les corticothérapies topiques ou inhalées).

Les patients étaient randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le ruxolitinib (10 mg administré par voie orale, deux fois par jour) ou le BAT et étaient stratifiés selon le stade de la GvHD aigue (II, III ou IV).

Le **critère de jugement principal a été le taux de réponse global à J28** évalué par l'investigateur selon les critères de réponse standards de Harris 2016 et défini comme une réponse complète (RC) ou partielle (RP) sans nécessité de thérapies systémiques additionnelles pour une progression précoce, une réponse mixte ou une absence de réponse.

Le **critère de jugement secondaire hiérarchisé a été le taux de réponse global maintenu à 56 jours** évalué par l'investigateur et défini comme une réponse complète ou partielle à J28 maintenue de façon complète ou partielle à J56.

Les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha, leur analyse et résultats ne sont qu'exploratoires. Parmi ces critères, il y avait notamment : le taux de réponse global à 14 jours, la durée de réponse chez les patients répondeurs, la dose

cumulée de corticostéroïdes à 56 jours, la survie globale, la survie sans évènement, la survie sans échec (SSE), la mortalité sans rechute.

Il était permis de diminuer les doses de ruxolitinib à J56 si une réponse était obtenue et un cross-over vers le ruxolitinib était autorisé pour les patients randomisés du groupe BAT afin de recevoir du ruxolitinib entre J28 et S24 s'il n'y avait pas de réponse à J28 ou une perte de réponse et s'ils ne présentaient pas de signes/symptômes de GvHD chronique.

Résultats

Au total, 309 patients (population FAS) atteints d'une GvHD aiguë corticorésistante de grade II-IV ont été randomisés entre le groupe ruxolitinib (n = 154) et le groupe BAT (n = 155).

Une proportion plus importante de patients a interrompu le traitement dans le groupe BAT (85,2%) que dans le groupe ruxolitinib (72,1%). Les principaux motifs d'interruption ont été l'absence d'efficacité (20,8% pour le groupe ruxolitinib et 43,9% pour le groupe BAT), le décès (16,2% pour le groupe ruxolitinib et 14,2% pour le groupe BAT) et la survenue d'un évènement indésirable (16,9% pour le groupe ruxolitinib et 3,2% pour le groupe BAT).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

L'âge médian était de 54 ans (12,0 à 73,0) et 59,2 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients (82,2%) était âgée de 18 à 65 ans et **seuls 9 patients (2,9%) étaient âgés de 12 à 18 ans** avec un âge médian de 15 ans (12,0 à 16,0) dont 5 adolescents traités par ruxolitinib.

À l'inclusion, le nombre de patients présentant une GvHD aiguë de grade II, III et IV était respectivement de 104 (33,7%), 136 (44,0%) et 62 (20,1%). Le délai médian de passage d'une GvHD aiguë à une GvHD aiguë corticorésistante était de 10 jours. Près de la moitié des patients (49,4 % dans le groupe ruxolitinib et 49,0% de la groupe BAT) avaient déjà été traités par des stéroïdes associés à des inhibiteurs de la calcineurine.

Les antécédents de GvHD aiguë étaient similaires entre les deux groupes de traitement. La majorité des patients présentaient une maladie maligne sous-jacente, principalement une leucémie aiguë myéloïde (LAM) et des syndromes myélodysplasiques (SMD). Les organes les plus fréquemment touchés dans la GvHD aiguë dans le groupe ruxolitinib et dans le groupe BAT étaient le tube digestif inférieur (62,3% versus 74,2%) et la peau (60,4% versus 47,7%).

Tous les patients randomisés (n=309, 100%) avaient au moins reçu une corticothérapie (prednisolone, prednisone et méthylprednisolone) comme traitement préalable et la majorité d'entre eux avait reçu une combinaison de stéroïdes et d'autres immunosuppresseurs tels que "stéroïdes + inhibiteurs de la calcineurine (CNI)" (n=152 ; 49,2%) ou "stéroïdes + CNI + autre traitement systémique" (comme prophylaxie et/ou traitement) (n= 106 ; 34,3%).

Parmi les 150 patients du groupe BAT (population de tolérance), la majorité des patients (79,3 %) n'ont reçu qu'un seul BAT après la randomisation. Le plus courant, administré à 27,3% des patients était la photophérese extra-corporelle suivi du mycophénolate mofétil (16,7%), de l'étanercept (14,7%), des globulines anti-thymocyte (13,3%), de l'infliximab (11,3%), des cellules stomales mésenchymateuses (10,0%), du méthotrexate à faible dose (3,3%), du sirolimus (2,0%) et de l'évérolimus (1,3%).

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

L'analyse principale (date de *cut-off* du 23/04/2021) a montré un taux de réponse globale à J28 significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe BAT, avec respectivement **62,3% (IC95% : 54,2 ; 70,0) versus 39,4 % (IC95% : 31,6 ; 47,5) des patients en réponse (odds ratio [OR] : 2,64 ; IC95% : [1,65-4,22] ; p < 0,0001)**. La proportion de patients en réponse complète à J28 était

également plus élevée dans le groupe ruxolitinib (34,4%) par rapport au groupe BAT (19,4%) (cf. Tableau 1).

Tableau 1 - Etude REACH 2 – Taux de réponse globale à J28 (critère de jugement principal, population FAS, analyse principale, cut-off du 23 avril 2021)

| | RUX (N=154) | BAT (N=155) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Répondeurs | | |
| Réponse complète, n (%) | 53 (34,4) | 30 (19,4) |
| Réponse partielle, n (%) | 43 (27,9) | 31 (20,0) |
| Taux de réponse globale à J28, n (%) [IC95%] | 96 (62,3) [54,2 ; 70,0] | 61 (39,4) [31,6 ; 47,5] |
| OR [IC 95%] | 2,64 [1,65 ; 4,22] | |
| Non répondeurs | | |
| Absence de réponse | 7 (4,5) | 10 (6,5) |
| Réponse mixte, n (%) | 10 (6,5) | 17 (11,0) |
| Progression de la maladie, n (%) | 4 (2,6) | 13 (8,4) |
| Autres*, n (%) | 1 (0,6) | 7 (4,5) |
| Inconnue | 36 (23,4) | 47 (30,3) |
| Décès, n (%) | 15 (9,7) | 22 (14,2) |
| Arrêt précoce, n (%) | 17 (11,0) | 16 (10,3) |
| Visites manquées, n (%) | 4 (2,6) | 9 (5,8) |

*Patients ayant reçu des traitements systémiques supplémentaires en même temps qu'une RC/PR selon l'évaluation de l'investigateur

Parmi les patients qui ont switché du groupe BAT au groupe ruxolitinib entre le 28ème jour et la semaine 24 (n=49/155 ; 31,6%), le taux de réponse globale à J28 du crossover a été de 67,3 % (IC95% : 52,5 ; 80,1). Près de la moitié des patients (n=23/49 ; 46,9%) était en réponse complète à J28 et 10 patients (20,4%) en réponse partielle.

Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse durable à J56

L'analyse principale a montré un taux de réponse durable à J56 (critère de jugement secondaire hiérarchisé) significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe BAT, avec respectivement **39,6% versus 21,9 % des patients en réponse (OR : 2,38 ; IC95% : [1,43-3,94], p = 0,0005)** (cf. Tableau 2).

Tableau 2 - Étude REACH 2 – Taux de réponse globale confirmée à J56 (critère de jugement secondaire, population FAS, analyse principale, cut-off du 23 avril 2021)

| | RUX (N=154) | BAT (N=155) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Répondeurs | | |
| Réponse complète, n (%) | 41 (26,6) | 25 (16,1) |
| Réponse partielle, n (%) | 20 (13,0) | 9 (5,8) |
| Taux de réponse globale à J56, n (%) [IC95%] | 61 (39,6) [31,8 ; 47,8] | 34 (21,9) [15,7 ; 29,3] |
| OR [IC 95%] | 2,38 [1,43-3,94] | |
| Non répondeurs | | |

| | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|
| Absence de réponse | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| Réponse mixte, n (%) | 5 (3,2) | 4 (2,6) |
| Progression de la maladie, n (%) | 0 | 0 |
| Autres*, n (%) | 0 | 1 (0,6) |
| Inconnue | 29 (18,8) | 21 (13,5) |
| Décès, n (%) | 7 (4,5) | 2 (1,3) |
| Arrêt précoce, n (%) | 13 (8,4) | 15 (9,7) |
| Visites manquées, n (%) | 9 (5,8) | 4 (2,6) |

*Patients ayant reçu des traitements systémiques supplémentaires en même temps qu'une RC/PR selon l'évaluation de l'investigateur

Parmi les 49 patients de la population crossover, le taux de réponse globale (TRG) confirmée à J56 était de 42,9% (IC95% : 28,8 ; 57,8), similaire au TRG du groupe ruxolitinib de la population FAS (39,6%). Parmi ces patients, 38,8% (n=19/49) était en réponse complète et 4,1% (n=2/49) en réponse partielle.

Résultats sur les critères de jugement exploratoires

L'analyse exploratoire sur la survie globale (analyse finale, date de *cut-off* : 23/04/2021) a montré une médiane de survie globale dans le groupe ruxolitinib de 10,71 mois versus 5,82 mois dans le groupe BAT (estimations de Kaplan Meier).

La médiane de survie sans échec (SSE) de traitement, dont l'analyse était également exploratoire, était de 4,99 mois dans le groupe ruxolitinib versus 1,02 mois dans le groupe BAT.

7.1.2 Etude REACH 3 : patients atteints de GVH chronique corticorésistante

L'étude REACH 3 est une étude de phase III, randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert comparant l'administration du ruxolitinib au meilleur traitement alternatif disponible (*BAT= best available therapy*) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GvHD chronique modérée à sévère réfractaire ou dépendante aux corticoïdes.

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.

Les BAT incluaient le recours à la photophérèse extracorporelle, au méthotrexate à faible dose, au mycophénolate mofétil, à l'évérolimus, au sirolimus, à l'infliximab, à la pentostatine, à l'imatinib ou à l'ibrutinib.

Les patients étaient randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le ruxolitinib (10 mg administré par voie orale, deux fois par jour) ou le BAT (choix de l'investigateur au moment de la randomisation) et étaient stratifiés selon le stade de la maladie (sévere ou modérée).

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global à 24 semaines (*ORR : overall response rate*) évaluée d'après les critères NIH au cycle 7 jour 1. Un cross-over vers le ruxolitinib était autorisé à 24 semaines.

Deux critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés :

- La **survie sans échec de traitement** (SSE ou *FFS = failure free survival*) définie comme le temps écoulé jusqu'à la récurrence de la GVH chronique, jusqu'au démarrage d'un nouveau traitement pour celle-ci ou jusqu'au décès du patient.
- L'**amélioration du score TSS ≥ 7 points** (*Total Symptom Score*) de l'échelle mLSS (*modified Lee Symptom Scale*) définie comme le taux de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente (≥ 7 points) du score de TSS au jour 1 du cycle 7 par rapport à l'inclusion.

Les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha, leur analyse et résultats ne sont qu'exploratoires. Parmi ces critères, il y avait notamment : le taux de meilleure réponse globale, le taux de réponse globale au jour 1 du cycle 4, la survie globale.

Les patients randomisés du groupe BAT pouvaient changer de traitement (cross-over) et recevoir du ruxolitinib à partir du 1er jour du cycle 7. Ces patients ont été suivis jusqu'à la fin du traitement par ruxolitinib et ont reçu le même schéma posologique que les patients initialement randomisés dans le groupe ruxolitinib. Ils ont également suivi le même schéma de diminution de doses.

Résultats

A la date de *cut-off* pour l'analyse principale (8 mai 2020) évaluant l'ensemble des critères de jugement lorsque les 329 patients ont terminé le cycle 7 jour 1 ou précédemment, la durée médiane totale du traitement était de 41,3 semaines et de 24,1 semaines, respectivement dans le groupe ruxolitinib et dans le groupe BAT.

Pour l'analyse intermédiaire, portant uniquement sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés lorsque les 196 patients ont terminé le cycle 7 jour 1 ou précédemment, la date de *cut-off* a été le 9 juillet 2019.

Au total, 329 patients ont été inclus et randomisés : 165 dans le groupe ruxolitinib (dont **4 adolescents**) et 164 dans le groupe BAT (dont 8 adolescents). Au total, 82 (49,7 %) et 122 (74,4 %) patients ont interrompu la période de traitement randomisée dans les groupes ruxolitinib et BAT, respectivement (période allant du jour 1 au cycle 39 / EOT, pendant laquelle les patients recevaient le traitement qui leur était attribué). Les raisons les plus fréquentes de l'arrêt du traitement étaient les EI (17,0 % dans le groupe ruxolitinib contre 4,9 % dans le groupe BAT) et le manque d'efficacité (17,0 % dans le groupe BAT).

A 24 semaines de traitement, une proportion plus importante de patients a interrompu le traitement dans le groupe BAT (74,4%) que dans le groupe ruxolitinib (49,7%). Les principaux motifs d'interruption ont été la survenue d'effets indésirables (17,0% dans le groupe ruxolitinib et 4,9% dans le groupe BAT) et un manque d'efficacité (14,5% dans le groupe ruxolitinib et 42,7% dans le groupe BAT).

A la date de *cut-off*, 83 (50,3%) patients dans le groupe ruxolitinib et 42 (25,6%) patients dans le groupe BAT étaient encore sous randomisation.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

L'âge médian était de 49 ans (12,0 à 76,0) et 61,1 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients (84,2%) était âgée de 18 à 65 ans et seuls 12 patients (3,6%) étaient âgés de 12 à 18 ans.

A l'inclusion, 42,9% des patients étaient à un stade modéré de la GvHDc et 56,8% étaient à un stade sévère. Un peu plus de la moitié des patients (54,7%) avaient des antécédents de GVH aiguë. La plupart des patients (87,5%) avaient déjà été traités par des stéroïdes seuls ou des stéroïdes associés à des inhibiteurs de la calcineurine (CNI).

A S24, le crossover vers le ruxolitinib a concerné 61 (37,2%) patients, et l'entrée dans la phase de suivi à long terme a concerné 37 (22,6%) patients. Parmi les 61 patients qui ont effectué un crossover, 15 (24,6%) ont arrêté le traitement par ruxolitinib, en raison de l'apparition d'un événement indésirable (n=4 ; 6,6%), d'un manque d'efficacité (n=4 ; 6,6%), à la suite d'une décision du médecin (n=3 ; 4,9%) et à la suite d'un décès (n=1 ; 1,6%). A la date du *cut-off*, aucun patient n'a terminé la période de crossover avec le ruxolitinib et 46/61 patients (75,4 %) étaient encore sous ruxolitinib.

La majorité des patients (80,4 %) n'ont reçu qu'un seul BAT après la randomisation. Le plus courant, administré à 34,8 % des patients, était la photophérese extra-corporelle suivi du mycophénolate mofétil (22,2%) et de l'ibrutinib (17,1%).

Presque tous les patients ont reçu un traitement antérieur pour la GvHD chronique ou la GvHD chronique réfractaire aux corticostéroïdes (groupe ruxolitinib : 98,2% et groupe BAT : 95,7%) dont le plus fréquent était un stéroïde seul (45,9%) ou une combinaison de stéroïdes + inhibiteur de la calcineurine (CNI) (41,6%). Au total, 8,5 % des patients du groupe ruxolitinib et 5,5 % des patients du groupe BAT ont reçu des stéroïdes + un autre traitement systémique comme traitement préalable, et 6,1 % et 2,4 % dans chaque groupe respectif ont reçu des stéroïdes + CNI + un autre traitement systémique préalable.

Les stéroïdes les plus fréquemment administrés étaient la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone, la prednisone étant la plus fréquente (44,2% et 53,7% dans chaque groupe respectif). Les CNI les plus fréquents (31,5 % et 31,7 % dans chaque groupe respectif) étaient la ciclosporine, le tacrolimus et le tacrolimus monohydraté.

Résultats sur le critère de jugement principal : taux de réponse globale à 24 semaines

Le taux de réponse globale à 24 semaines a été significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib (49,7% dont 6,7% de réponse complète) que dans le groupe BAT (25,6% dont 3,0% de réponse complète) avec un odds ratio de 2,99 (IC 95% : 1,86-4,80 ; p<0,0001).

Tableau 3 - Étude REACH 3 – Taux de réponse globale de la GVH chronique à 24 semaines dans les groupes ruxolitinib versus meilleure thérapie disponible (critère de jugement principal, population FAS, analyse principale, cut-off du 8 mai 2020).

| | RUX (N=165) | BAT (N=164) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Répondeurs | | |
| Réponse complète, n (%) | 11 (6,7) | 5 (3,0) |
| Réponse partielle, n (%) | 71 (43,0) | 37 (22,6) |
| Taux de réponse globale à S24, n (%) [IC95%] | 82 (49,7) [41,8 ; 57,6] | 42 (25,6) [19,1 ; 33,0] |
| OR [IC 95%] | 2,99 [1,86 ; 4,80] | |
| Non répondeurs | | |
| Absence de réponse | 9 (5,5) | 15 (9,1) |
| Réponse mixte, n (%) | 10 (6,1) | 17 (10,4) |
| Progression de la maladie, n (%) | 4 (2,4) | 21 (12,8) |
| Autres*, n (%) | 5 (3,0) | 9 (5,5) |
| Inconnue | 55 (33,3) | 60 (36,6) |

*Patients ayant reçu des traitements systémiques supplémentaires en même temps qu'une RC/PR selon l'évaluation de l'investigateur

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

La **survie sans échec de traitement** (critère de jugement secondaire hiérarchisé) était >18,6 mois dans le groupe ruxolitinib et de 5,7 mois dans le groupe BAT avec une durée médiane non atteinte dans le groupe ruxolitinib contre une médiane de 5,7 mois dans le groupe BAT (HR = 0,370 ; IC_{95%} = 0,268-0,510 ; p < 0,0001). La courbe de Kaplan Meier montre que la probabilité de survie sans échec estimé à 6 mois était plus élevée 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).

Résultats sur les critères de jugement exploratoires

A la date de *cut-off* du 08/05/2020, aucune différence n'a été mise en évidence sur la survie globale (les médianes de survie globale n'ont pas été atteintes dans les deux bras). A noter que les patients ayant bénéficié du cross over restaient analysés dans le bras de randomisation initial, entraînant un biais dans l'interprétation des résultats.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude REACH 2 parmi les critères de jugement secondaires exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EQ-5D-5L (questionnaire général) et FACT-BMT (questionnaire conçu pour mesurer la qualité de vie des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude REACH 3 en tant que **critère de jugement secondaire hiérarchisé** à l'aide du questionnaire *modified Lee Symptom Scale (mLSS)*. Le taux de patients ayant une amélioration de plus de 7 points du score de symptômes totaux était statistiquement différent entre les deux groupes de traitement à la date de *cut-off* du 9 mai 2020 (analyse principale). Dans le groupe ruxolitinib il y avait 24,2% (n=40/165) de réponders (IC_{95%} : 17,9 ; 31,5) contre 11,0% (n=18/164) (IC_{95%} : 6,6 ; 16,8) dans le groupe BAT au jour 1 du 7ème cycle. (OR = 2,62 ; IC 95% : 1,42, 4,82, p=0,0011 ; inférieur au seuil prédéfini 0,01858).

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Etude REACH 2

Les données présentées sont les données non-comparatives obtenues à la date de *cut-off* du 23 avril 2021 (analyse finale). A noter que certains patients du groupe BAT ont effectué un crossover après J28 pour recevoir par la suite du ruxolitinib (N=49). Cependant, ils ont été évalués comme appartenant au groupe BAT à la date de l'analyse secondaire.

La quasi-totalité des patients de l'analyse ont présenté au moins 1 EI (99,3% dans le groupe ruxolitinib et 98,7% dans le groupe BAT) dont les plus fréquemment observés ont été essentiellement d'ordre hématologique : thrombocytopénie (36,8% versus 20,7%), anémie (40,1% versus 32,0%), neutropénie (24,3% versus 14,7%) suivie par une infection à cytomégalovirus (30,9% versus 26,7%).

Les différences d'incidence des EI entre les groupes de traitement étaient ≤10%, à l'exception de la thrombocytopénie qui a été observée chez un plus grand nombre de patients dans le groupe ruxolitinib (36,8 %) que dans le groupe BAT (20,7 %). Ces EI ont été d'un niveau de sévérité élevé avec une

majorité de patients ayant présenté au moins 1 EI de grade ≥ 3 (91,4% dans le groupe ruxolitinib et 87,3% dans le groupe BAT).

Les EIG ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe BAT, respectivement 66,4% et 53,3%. Les EIG rapportés chez $\geq 5\%$ des patients étaient une septicémie (7,9% versus 7,3%), la fièvre (6,6% versus 4,0%), le choc septique (6,6% versus 5,3%), la diarrhée (5,3% versus 2,0%), la pneumonie (4,6% versus 5,3%) et l'infection à cytomégalo virus (3,9% versus 5,3%).

Les EIG ayant conduit au décès étaient similaires dans les deux groupes (21,7% versus 21,3%). La septicémie (5,3%) et le choc septique (4,6%) ont été les EIG ayant conduit au décès les plus fréquents dans le groupe ruxolitinib ($\geq 2\%$).

55 patients ont arrêté le traitement à la suite d'un EI (27,0% dans le groupe ruxolitinib et 9,3% dans le groupe BAT).

Etude REACH 3

A la date de l'analyse principale (*cut-off* du 08/05/2020), la quasi-totalité des patients ont présenté au moins 1 EI (98,2% dans le groupe ruxolitinib et 92,4% dans le groupe BAT) dont les plus fréquemment observés ont été : l'anémie (32,1% versus 13,9%), la fièvre (20% versus 10,8%) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (17,6% versus 4,4%), l'hypertension artérielle (17,6% versus 13,3%), la diarrhée (15,8% versus 15,8%) et la pneumonie (15,8% versus 13,3%).

Ces EI ont été souvent d'un niveau de sévérité élevé avec une majorité de patients ayant présenté au moins 1 EI de grade ≥ 3 (66,1% dans le groupe ruxolitinib et 58,9% dans le groupe BAT). Une incidence plus élevée d'EI de grade ≥ 3 a été observée dans le groupe ruxolitinib par rapport au groupe BAT pour les cytopénies, notamment l'anémie (15,2 % vs. 7,6 %), la neutropénie (12,1 % vs. 3,8 %) et la thrombocytopénie (11,5 % contre 5,7 %).

Au cours de la période de crossover et jusqu'à la date de *cut-off*, l'incidence ($\geq 10\%$) des EI fréquemment signalés était : anémie (19,7 %), infection des voies respiratoires supérieures (19,7 %), fièvre (13,1 %), bronchite, pneumonie, toux et neutropénie (11,5 % chacun).

Des EIG ont été observés chez 43,6% des patients du groupe ruxolitinib et chez 39,9% des patients du groupe BAT dont les plus fréquents ($\geq 2\%$) étaient la pneumonie (12,7% versus 8,9%), la fièvre (6,7% versus 2,5%), une infection des voies respiratoires inférieures (2,4% versus 0,6%) et une aspergillose bronchopulmonaire (1,2% versus 2,5%). L'incidence des EIG de grade ≥ 3 a été de 40,0% dans le groupe ruxolitinib et de 36,1% dans le groupe BAT.

Une proportion similaire de patients est décédée à la suite d'un EIG : 15 (9,1%) patients du groupe ruxolitinib et 10 (6,3%) patients du groupe BAT. La GVH chronique a été rapportée comme la cause principale de décès chez 13 patients (7,9%) dans le groupe ruxolitinib et 6 patients (3,8%) dans le groupe BAT. La pneumonie était l'EIG ayant conduit au décès le plus fréquent avec 5 cas (3,0%) dans le groupe ruxolitinib et 2 cas (1,3%) dans le groupe BAT.

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

Le résumé des risques du PGR de JAKAVI (ruxolitinib) (version 14.0 du 29 avril 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Les principaux changements apportés au PGR (version 14.0) par rapport à la version précédente (version 12.1) sont résumés ci-après :

- Ajout de l'information manquante : « *Safety in pediatric patients ≥ 12 years (GvHD only)* ».

- Inclusions de 2 études cliniques pédiatriques (études INC424F12201 dans la GvHD aiguë et INC424G12201 dans la GvHD chronique) afin de mieux caractériser l'information manquante « *Safety in pediatric patients ≥12 years (GvHD only)* ».
- Mise à jour avec les informations relatives au Jakavi dans l'indication GvHD (données du RCP, des études cliniques et de la littérature).

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| Risques importants identifiés | Serious infections | SmPC Section 4.4: Precaution for monitoring, treatment and description of risk factors and nature of risk. Section 4.8: The ADRs of UTI, HZ, pneumonia and sepsis are listed. Additional risk minimization measures: None |
| Risques importants potentiels | Developmental toxicity | SmPC Section 4.1 Section 4.2 Section 4.3 Section 4.6 Section 5.3 There are no data from the use of ruxolitinib in pregnant women. Additional risk minimization measures: None |
| | Non-melanoma skin cancer (including basal, squamous and Merkel cell carcinoma) | SmPC Section 4.4 Precautionary instructions on monitoring of patients who are at increased risk of skin cancer. Additional risk minimization measures: None |
| Informations manquantes | Long-term safety data, including secondary malignancies | The safety profile of ruxolitinib is described in SmPC Section 4.8. Currently available data do not support the need for additional risk minimization. |
| | Safety in pediatric patients ≥12 years (GvHD only) | SmPC Section 4.2: The ruxolitinib dose in pediatric patients with GvHD aged 12 years and older is the same as in adults. Additional risk minimization measures: None. |

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport actualisé de pharmacovigilance couvrant la période du 23 février 2021 au 22 février 2022.

L'estimation de l'exposition cumulée en France à fin février 2022 est de 17 814 patients-année.

Depuis le début de la commercialisation et à la date du 22 février 2022 (date de fin de la période de référence couverte par le dernier PSUR), un total de 47 659 effets indésirables graves et 79 690 effets indésirables non graves ont été rapportés en cumulatif depuis la mise sur le marché du produit (111 913 issus des déclarations spontanées et de la littérature et 15 436 issus de notifications sollicitées).

7.3.4 Données issues du RCP (rubrique 4.8 Effets indésirables)

« Synthèse du profil de tolérance :

GvHD aiguë

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une thrombopénie, une anémie et une neutropénie.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables ont inclus une thrombopénie (85,2 %), une anémie (75,0 %) et une neutropénie (65,1 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 47,7 % des patients (grade 4 non applicable selon les CTCAE v4.03). Une thrombopénie de grades 3 et 4 a été rapportée chez respectivement 31,3 % et 47,7 % des patients.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été une infection par cytomégalo­virus (CMV) (32,3 %), un sepsis (25,4 %) et des infections des voies urinaires (17,9 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables ont été une élévation de l'alanine aminotransférase (54,9 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,3 %) et une hypercholestérolémie (49,2 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 29,4 % des patients.

GvHD chronique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une anémie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'aspartate aminotransférase.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables ont inclus une anémie (68,6 %), une thrombopénie (34,4 %) et une neutropénie (36,2 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 14,8 % des patients (grade 4 non applicable selon les CTCAE v4.03). Une neutropénie de grade 3 et 4 a été rapportée chez respectivement 9,5 % et 6,7 % des patients.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été une hypertension (15,0 %), des céphalées (10,2 %) et des infections des voies urinaires (9,3 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables ont été une hypercholestérolémie (52,3 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,2 %) et une élévation de l'alanine aminotransférase (43,1 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 18,1 % des patients. »

7.4 Données d'utilisation

JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg, comprimés a fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM suite à la décision de la HAS en date du 31 mars 2022 dans l'indication faisant l'objet de la demande d'extension d'indication. Cet accès précoce a été initié uniquement à partir du 31 mai 2022.

A la date du 13 juillet 2022 (donnée fournie par le laboratoire), 6 patients ont été inclus dans l'accès précoce pré-AMM dont 5 patients atteints de GvHD aiguës et un patient atteint de GvHD chronique.

7.5 Résumé & discussion

JAKAVI (ruxolitinib) est un inhibiteur sélectif des JAK 1 et 2 administré par voie orale indiqué chez les 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 demande d'extension d'indication de JAKAVI (ruxolitinib) dans cette indication repose essentiellement sur les données issues de deux études cliniques multicentriques, de phase III, randomisées, en ouvert, contrôlées versus le meilleur traitement alternatif disponible :

- Une étude chez les patients atteints de GvHD aiguë de grade II à IV (**REACH 2**)
- Une étude chez les patients atteints de GvHD chronique modérée à sévère (**REACH 3**).

Ces études avaient pour objectif principal de comparer l'efficacité du ruxolitinib par rapport à la meilleure thérapie disponible au choix du médecin investigateur chez les patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de la GvHD aigue de grade II-IV ou de la GvHD chronique modérée à sévère, réfractaires ou dépendants aux corticostéroïdes après une allogreffe de cellules souches.

Les patients qui avaient reçu plus d'un traitement systémique pour la GvHD réfractaire aux corticostéroïdes ont été exclus. La majorité des patients atteints de GvHD aigue dans l'étude REACH 2 (> 93%) et des patients atteints de GvHD chronique dans l'étude REACH 3 (> 54%) avaient antérieurement reçus des corticostéroïdes et d'autres traitements systémiques pour la GvHD.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Données d'efficacité chez les patients atteints de GVH aigue grade II à IV corticorésistante

Un total de 302 patients a été inclus dans l'étude REACH 2 et randomisés (stratification sur le stade de la GVH aigue), 155 patients pour recevoir un BAT et 154 patients pour recevoir le ruxolitinib à la posologie de 10 mg administré par voie orale, deux fois par jour.

L'âge médian des patients était de 54 ans (min-max : 12,0 - 73,0) et seuls 9 patients (2,9%) étaient âgés de 12 à 18 ans dont 5 adolescents traités par ruxolitinib.

Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient généralement comparables entre les groupes de traitement et correspondaient à une population réfractaire ou dépendante aux stéroïdes dans l'attente d'un traitement systémique de première ou de deuxième intention (après les corticostéroïdes de première intention) pour la GvHD.

Il a été observé un taux de réponse globale à J28 (critère principal de jugement) significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib (62,3%) que dans le groupe BAT (39,4%) avec un odds ratio de 2,64 (IC_{95%} : [1,65-4,22] ; p < 0,0001). La proportion de patients en réponse complète à J28 était également plus élevée dans le groupe ruxolitinib (34,4%) par rapport au groupe BAT (19,4%). Parmi les patients qui ont switché du groupe BAT au groupe ruxolitinib entre le 28ème jour et la semaine 24 (n=49/155 ; 31,6%), le taux de réponse globale à J28 du crossover a été de 67,3 % (IC_{95%} : 52,5 ; 80,1). Chez les adolescents, des réponses ont été observées au 28ème jour chez 4/5 patients adolescents atteints de GvHD aiguë (3 avaient une RC et 1 une RP) dans le groupe ruxolitinib et chez 3/4 patients adolescents (3 avaient une RC) dans le groupe BAT.

La supériorité du ruxolitinib a également été démontrée sur le taux de réponse global maintenu à 56 jours (critère secondaire hiérarchisé), avec un taux significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib (39,6%) que dans le groupe BAT (21,9%) (OR : 2,38 ; IC_{95%} : [1,43-3,94], p = 0,0005).

L'analyse exploratoire sur la survie globale (analyse finale, date de *cut-off* : 23/04/2021) a montré une médiane de survie globale dans le groupe ruxolitinib de 10,71 mois versus 5,82 mois dans le groupe BAT (estimations de Kaplan Meier). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée bien que les résultats soient influencés par la grande proportion (31,6 %) de patients ayant effectué le crossover.

Données d'efficacité chez les patients atteints de GvHD chronique corticorésistante

Un total de 329 patients a été inclus dans l'étude REACH 3 et randomisés (stratification sur le stade de la maladie), 164 patients pour recevoir un BAT et 165 patients pour recevoir le ruxolitinib à la posologie de 10 mg administré par voie orale, deux fois par jour.

L'âge médian des patients était de 49 ans (12,0 à 76,0) et seuls 4 adolescents ont été traités par ruxolitinib.

Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient généralement comparables entre les groupes de traitement et correspondaient à une population réfractaire ou dépendante aux stéroïdes dans l'attente d'un traitement systémique de première ou de deuxième intention (après les corticostéroïdes de première intention) pour la GvHD.

Il a été observé un taux de réponse globale à 24 semaines (critère principal de jugement) significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib (49,7%) que dans le groupe BAT (25,6%) avec un odds 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 élevée 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).

L'analyse exploratoire sur la survie globale (analyse finale, date de *cut-off* : 23/04/2021) a montré que le risque de décès était similaire entre les deux groupes. Les patients sont toujours suivis dans le cadre du suivi de la survie à long terme.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par ruxolitinib a été évaluée dans l'étude REACH 2 parmi les critères de jugement secondaires exploratoires à l'aide de 2 questionnaires. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude REACH 3 en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide du questionnaire *modified Lee Symptom Scale (mLSS)*. Le taux de patients ayant une amélioration de plus de 7 points du score de symptômes totaux était statistiquement différent entre les deux groupes de traitement à la date de *cut-off* du 9 mai 2020 (analyse principale). Dans le groupe ruxolitinib il y avait 24,2% (n=40/165) de réponders (IC_{95%} : 17,9 ; 31,5) contre 11,0% (n=18/164) (IC_{95%} : 6,6 ; 16,8) dans le groupe BAT au jour 1 du 7ème cycle (OR = 2,62 ; IC 95% : 1,42, 4,82, $p=0,0011$; inférieur au seuil prédéfini 0,01858).

→ Tolérance

Le profil de tolérance du ruxolitinib dans ces deux études cliniques menées dans la GvHD était conforme au profil de tolérance déjà connu et établi au préalable dans les indications de son AMM actuelle. Des précautions d'emplois/contre-indications restent à respecter au vu des nombreux événements indésirables d'ordre hématologique observés dans les études cliniques (notamment les cytopénies).

→ Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Les deux études pivots (REACH 2 et REACH 3) sont caractérisées par un nombre élevé de déviations au protocole dans les deux bras de traitement étudiés, qui concernent entre autres la classification de la sévérité de la GVH aigue, l'évaluation de la réponse au traitement et l'utilisation de médicaments concomitants non autorisés par le protocole de l'étude, suscitant des réserves notamment en raison de la nature ouverte de ces études. Une inspection « Bonnes Pratiques Cliniques » (BPC) a révélé que le processus de gestion des déviations au protocole n'était pas assez robuste et aurait dû être amélioré. Concernant le bras contrôle (traitement BAT) l'inspection a révélé que chez 12% des patients inclus dans l'étude REACH 2 et 41% des

patients inclus dans l'étude REACH 3 la conformité du traitement n'était pas ou insuffisamment contrôlée. Néanmoins, la conclusion des rapporteurs CHMP est qu'il y a eu un respect des normes éthiques, une intégrité des données, et qu'il n'y a aucune restriction à avoir à l'utilisation des données.

- L'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital,
- Le faible nombre de patients adolescents âgés de 12 à 18 ans inclus (9 adolescents au total pour les deux études pivots) ne permettant pas d'assurer la transposabilité des résultats des études cliniques dans cette catégorie d'âge,
- L'interprétation des données de survie globale altérée par le cross-over effectué par plus de 30% des patients dans les deux essais cliniques (cross-over après J28 pour l'étude REACH 2 effectué par 31,6% des patients et cross-over après J1C7 effectué par 37,2% des patients). A noter que l'EMA a conclu que les données finales de l'études REACH 3 sur la survie globale, y compris la modélisation de l'impact du crossover, devront être fournies dans un cadre post-commercialisation.
- Le résultat relatif à la qualité de vie des patients (évaluée dans l'étude REACH 3) comporte un risque de biais non mesurable compte tenu du caractère ouvert de l'étude. De plus, le questionnaire *mLSS* utilisé par les patients n'a pas été validé avant le début de l'essai d'après l'inspection BPC.
- Les effets indésirables hématologiques liés au mécanisme d'action du ruxolitinib ne permettent pas son administration chez tous les patients atteints d'une GVHD aigue corticorésistante.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, JAKAVI (ruxolitinib) apporte une réponse partielle au besoin médical mal couvert identifié.

7.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune nouvelle étude clinique interventionnelle n'est prévue par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de cette demande. A noter que des études en vie réelle sont en cours en Europe via le registre EBMT et en France via la base de données ProMISe qui permettra d'identifier la population « Patients CSH ». Deux études pédiatriques de phase I/II et de phase II, réalisées en ouvert (REACH 4 dans la GvHD aigue et REACH 5 dans la GvHD chronique) sont actuellement en cours.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique actuelle des GvHD repose en première intention sur un traitement systémique à base de **corticostéroïdes pour les GvHD aiguës de grade II à IV et pour les GvHD chroniques modérées à sévères** compte tenu de l'état hyper-inflammatoire du patient. 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.

Les recommandations européennes de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) actualisées en 2020¹⁶ indiquent qu'il n'existe **aucun traitement standard de deuxième intention** pour les GvHD aiguës ou chroniques cortico-résistantes. Cependant, différents traitements sont cités comme étant prescrits et utilisés dans la pratique courante (hors AMM) : les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A), la photophérese extracorporelle (ECP), l'ibrutinib, le mycophénolate mofétil, le rituximab, le sirolimus, l'évérolimus, la pentostatine, les inhibiteurs de protéasome, les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les inhibiteurs des Janus kinases.

Place de JAKAVI (ruxolitinib) dans la stratégie thérapeutique :

La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est un traitement de première intention dans la stratégie de prise en charge des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- La maladie du greffon contre l'hôte aiguë et la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques sont des situations cliniques graves engageant le pronostic vital.
- La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est un médicament à visée curative/symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du ruxolitinib est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique 5).
- JAKAVI (ruxolitinib) représente un traitement de première intention chez les patients atteints de GvHD aiguë ou chronique résistants ou dépendants aux corticostéroïdes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité des maladies concernées,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité mais non sur la mortalité,
 - un impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
 - un impact supplémentaire /absence d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

¹⁶ Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, Ciceri F, Cornelissen J, Malladi R, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Holler E, Lawitschka A, Mielke S, Mohty M, Arat M, Nagler A, Passweg J, Schoemans H, Socié G, Solano C, Vrhovac R, Zeiser R, Kröger N, Basak GW. 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. *Lancet Haematol.* 2020 Feb;7(2):e157-e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X. PMID: 32004485.

JAKAVI (ruxolitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JAKAVI (ruxolitinib) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65%

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la nouvelle modalité de prise en charge constituée par JAKAVI (ruxolitinib),
- de la simplicité de son administration par sa forme en comprimé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire,
- des résultats des études cliniques disponibles étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, notamment :
 - des données d'efficacité à court terme issues d'une étude de phase III comparative, randomisée, réalisée en ouvert qui ont démontré une supériorité du ruxolitinib par rapport aux traitements comparateurs utilisés sur le taux de réponse globale à 28 jours (OR=2,64 [IC95% : 1,65-4,22]) et 56 jours (OR=2,38 [IC95% : 1,43-3,94]) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GVH aiguë corticorésistante de grade II-IV (étude REACH 2),
 - des données d'efficacité issues d'une étude de phase III, comparative, randomisée, multicentrique, en ouvert qui ont démontré une supériorité du ruxolitinib sur le taux de réponse globale à 24 semaines (OR=2,99 [IC95% : 1,86-4,80]) et la survie sans échec de traitement (HR=0,37 [IC95% : 0,27-0,51]) chez des patients de plus de 12 ans atteints d'une GVH chronique modérée à sévère réfractaire ou dépendante aux corticoïdes (étude REACH 3),
- du besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le traitement des patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques,
- du profil de tolérance acceptable et connu du ruxolitinib marqué par une majorité d'effets indésirables hématologiques liés à son mécanisme d'action,

et malgré :

- l'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale évaluée à titre exploratoire dans des situations cliniques engageant le pronostic vital,
- le faible nombre de patients adolescents âgés de 12 à 18 ans inclus (environ 3% dans chaque étude) ne permettant pas d'assurer la transposabilité des résultats des études cliniques dans cette population,

La Commission considère que JAKAVI (ruxolitinib), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

9.3 Population cible

La population cible de JAKAVI (ruxolitinib) correspond aux patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

En France, 1857 patients ont reçu une allogreffe en 2020¹⁷.

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%^{18,19}. Le nombre de patients atteints d'une GvHD aiguë résistante ou dépendante aux corticoïdes serait alors compris entre 325 et 465 patients par an.

L'incidence de la GvHD chronique est variable, avec des estimations allant de 30 à 50% des receveurs d'allogreffe²⁰. Les patients corticorésistants ou dépendants représentent 50% des patients allogreffés²¹. Le nombre de patients atteints d'une GvHD chronique résistante ou dépendante aux corticoïdes serait alors compris entre 279 et 465 patients par an.

Le laboratoire a fourni les données d'une étude rétrospective non-interventionnelle dont l'objectif était d'estimer le pourcentage de patients atteints de GvHD cortico-résistante en France entre le 1^{er} juillet 2014 et le 30 juin 2019 (rapport intermédiaire en date du 20/05/2022). Selon cette étude, l'incidence cumulée de la cortico-résistance serait de 32% pour la GvHD cortico-résistante aiguë et de 38% pour les formes chroniques. Cette estimation semble cohérente avec les données de la littérature.

La population cible de JAKAVI (ruxolitinib) est estimée entre 600 à 930 patients.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Dans la mesure où les présentations en 15 mg et 20 mg, bien qu'autorisées dans le cadre de l'AMM, ne sont pas indiquées dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique (cf. RCP), seules les présentations en 5 mg et 10 mg sont concernées par l'indication faisant objet du présent avis.

→ Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des données finales de survie globale issues de l'étude REACH 3 dès que celles-ci seront disponibles. Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.

¹⁷ Rapport médical et scientifique de l'agence de biomédecine (2020). Activité nationale de greffe de CSH. Disponible : https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-09/ABM_PG_CSH_Activit%C3%A9_nationale_de_greffe_de_CSH_2020.pdf

¹⁸ Malard F et al. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020

¹⁹ 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

²⁰ Zeiser R, Blazar BR (2017b) Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* 377 (26): 2565-2579.

²¹ Magenau J, Runaas L, Reddy P (2016) Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 173 (2): 190-20

11. Informations administratives et réglementaires

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 2 juin 2022 Date d'examen : 31 août 2022 Date d'adoption : 14 septembre 2022 Date d'audition du laboratoire : 19 octobre 2022 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | JAKAVI 5 mg, comprimé – B/56 (CIP : 34009 273 258 1 6) JAKAVI 10 mg, comprimé – B/56 (CIP : 34009 300 024 5 2) JAKAVI 15 mg, comprimé – B/56 (CIP : 34009 273 260 6 6) JAKAVI 20 mg, comprimé – B/56 (CIP : 34009 273 262 9 5) |
| Demandeur | Novartis Pharma S.A.S. |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 29 avril 2022 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie de sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Accès précoce pré-AMM octroyé le 31/03/2022 |
| Code ATC | L01EJ01 Ruxolitinib |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire