

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

momélotinib

**OMJJARA 100, 150 et 200 mg,**

comprimés pelliculés

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 septembre 2024

- Splénomégalie et symptômes liés à la myélofibrose
- Adulte
- Ville et hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement uniquement dans « Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui ont été traités par le ruxolitinib »**

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>OMJJARA (momélotinib) est une option de traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui ont été traités par le ruxolitinib, malgré la persistance d'incertitude concernant son bénéfice supplémentaire en termes d'indépendance transfusionnelle. Sa place par rapport à INREBIC (fédratinib) ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives.</p> <p>OMJJARA (momélotinib) n'a pas de place pour le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de Janus Kinase (JAK) du fait d'une démonstration au mieux d'une non-infériorité par rapport à ruxolitinib sur le seul critère de réduction splénique avec des choix méthodologiques discutables, et de l'absence d'impact démontré sur l'indépendance transfusionnelle, la qualité de vie, ou un profil de tolérance plus acceptable.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p>MODERE uniquement dans le « traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui ont été traités par le ruxolitinib ».</p>

	<b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Chez les patients précédemment traités par le ruxolitinib :</b></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'absence de démonstration d'une supériorité sur le taux de réponse splénique versus le meilleur traitement disponible ;</li> <li>– de l'absence de démonstration d'une supériorité sur le taux d'indépendance transfusionnelle versus danazol ;</li> <li>– du choix discutable du danazol comme comparateur de l'étude MOMENTUM rendant difficile l'interprétation des résultats obtenus dans cette étude ;</li> </ul> <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la démonstration de la supériorité de OMJJARA (momélotinib) par rapport à danazol sur la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes selon le questionnaire MFSAF avec 24,62% des patients dans le groupe momélotinib versus 9,23% des patients dans le groupe danazol soit une différence entre les deux groupes de 15,67% (IC95% [5,54 ; 25,81], p=0,0095) ;</li> <li>– la démonstration de la non-infériorité de OMJJARA (momélotinib) par rapport à danazol sur le taux d'indépendance transfusionnelle (co-critère de jugement principal) permettant de prendre en compte les résultats sur les critères secondaires hiérarchisés ;</li> <li>– un profil de tolérance similaire aux autres représentants de la classe des inhibiteurs de JAK ;</li> </ul> <p><b>la Commission considère que OMJJARA (momélotinib), 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés pelliculés, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ruxolitinib dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui ont été traités par le ruxolitinib.</b></p> <p><b>Dans les autres situations de l'AMM : sans objet</b></p>
<b>Population cible</b>	Au maximum 350 patients.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude SIMPLIFY-1	9
3.2.2 Etude SIMPLIFY-2	13
3.2.3 Etude MOMENTUM	16
3.3 Profil de tolérance	21
3.4 Modification du parcours de soins	23
3.5 Programme d'études	23
<b>4. Discussion</b>	<b>23</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>25</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.3.1 Chez les patients naïfs de traitement par un inhibiteur de JAK	26
5.3.2 Chez les patients précédemment traités par le ruxolitinib	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.4.1 Chez les patients naïfs de traitement par un inhibiteur de JAK	28
5.4.2 Chez les patients précédemment traités par le ruxolitinib	28
5.5 Population cible	28
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Septembre 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription</b>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	momélotinib (code ATC : L01EJ04) <b>OMJJARA 100 mg, comprimé pelliculé</b> – flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 827 2 4) <b>OMJJARA 150 mg, comprimé pelliculé</b> – flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 827 3 1) <b>OMJJARA 200 mg, comprimé pelliculé</b> – flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 827 4 8)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	GLAXOSMITHKLINE
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	« <b>Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de Janus Kinase (JAK) ou qui ont été traités par le ruxolitinib</b> ».
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 25/01/2024 PGR
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) – Médicament à prescription réservée aux hématologues ou aux médecins compétents en maladie du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.  <b>Statuts particuliers</b> – Médicament orphelin (05/08/2011) – <b>Accès compassionnel</b> du 01/02/2023 au 27/03/2024 (seules les continuités de traitement sont assurées) dans l'indication : « Myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, symptomatique ou avec splénomégalie, en échec, intolérants ou inéligibles aux autres inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) » – <b>Refus d'accès précoce pré-AMM</b> dans l'indication « Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK) » <sup>1</sup> .

<sup>1</sup> Décision n°2023.0451/DC/SEM du 30 novembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité OMJJARA (momélotinib)

<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose recommandée de momélotinib est de 200 mg une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur de la Janus Kinase 1 et 2 de type sauvage (JAK1/JAK2) et du mutant JAK2 <sup>V617F</sup> , possédant également une action inhibitrice sur le récepteur de l'activine A de type 1 (ACVR1).
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <ul style="list-style-type: none"> <li>– le momélotinib est pris en charge au Royaume-Uni, et l'évaluation est en cours en Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie ;</li> <li>– Pour les Etats-Unis : la FDA a approuvé la spécialité dans une indication plus large « <i>treatment of intermediate or high-risk myelofibrosis (MF), including primary MF or secondary MF [post-polycythemia vera (PV) and post-essential thrombocythemia (ET)], in adults with anemia</i> ».</li> </ul>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 26 juin 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 10 juillet 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 04 septembre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

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

Les mutations de JAK2 représentent l'anomalie génétique la plus fréquemment associée à une myélofibrose primitive ou secondaire. La mutation V617F de JAK2 est présente dans environ 60 % des cas (60% pour les thrombocytémies essentielles, 90% en cas de polyglobulie de Vaquez, et entre 58 et 66% des cas de myélofibrose primitive)<sup>23</sup>. D'autres mutations peuvent être présentes chez les patients ayant une myélofibrose primitive [mutations CALR (calréticuline) et mutations MPL (récepteur à la thrombopoïétine)] et environ 10 % des patients n'ont pas de mutation JAK2, CALR ou MPL détectable et sont considérés « triple négatifs ».

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

Le diagnostic des néoplasmes myéloprolifératifs est basé sur les critères de l'OMS de 2016 correspondant à des critères cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires<sup>4</sup> ; ces derniers incluent la présence d'une des 3 mutations (JAK2, CALR et MPL). Au moment du diagnostic, environ un tiers

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant la spécialité INREBIC (fédratinib). 15/12/2021.

<sup>3</sup> K.Sung-Yong et al. The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. Korean J Intern Med 2021. 36:45-62.

<sup>4</sup> O'Sullivan JM. Myelofibrosis: Clinicopathologic features, prognosis, and management. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(2):121-31.

des patients est asymptomatique, et la découverte de la maladie se fait au détour d'un examen sanguin de routine ou d'une splénomégalie à l'examen clinique.

Pour les myélofibroses secondaires, les critères de diagnostic ont été établis par un consensus du groupe IWG-MRT (*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*)<sup>4</sup>.

Plusieurs scores pronostiques ont été développés pour évaluer les niveaux de risque des patients ayant une myélofibrose et pour faciliter le choix du traitement. Parmi ces scores, le score IPSS (*International Prognostic Scoring System*) réalisé au diagnostic, est utilisé pour prédire la survie après diagnostic, et le score DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) est utilisé pour prédire la survie tout au long de la maladie. Ces scores sont calculés en fonction des facteurs pronostiques suivants : âge > 65 ans, présence de symptômes constitutionnels, taux d'hémoglobine < 10 g/dL, leucocytes > 25 x 10<sup>9</sup>/L et blastes circulants ≥ 1 % (1 point pour chaque facteur pronostique, cf. tableau ci-dessous).

Niveaux de risques du score IPSS	Score
Faible	0
Intermédiaire – 1	1
Intermédiaire - 2	2
Elevé	≥ 3

La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital. Chez les patients ayant une myélofibrose de risque intermédiaire-2 ou élevé selon le score IPSS (environ 50 % des patients), la médiane de survie globale varie de 2,3 à 4 ans<sup>5,6</sup>.

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

Les manifestations cliniques peuvent inclure une altération de l'état général, de la fièvre, des sueurs, un prurit, une anémie (nécessitant dans certains cas des transfusions), une pâleur, une splénomégalie, des douleurs abdominales secondaires à la splénomégalie, un état hypermétabolique, des pétéchies, des ecchymoses, des saignements, une hépatomégalie et une hypertension portale<sup>7,8</sup>.

L'étiologie de l'anémie est multifactorielle : elle est liée à la fibrose de la moelle osseuse, à la splénomégalie (séquestration splénique), aux médicaments administrés dans cette pathologie, ...

Ces atteintes et notamment leur retentissement sur la qualité de vie sont corroborés par les associations de patients.

La cause la plus fréquente de décès est l'évolution de la myélofibrose vers une leucémie aiguë myéloïde (20%)<sup>9</sup> ; les autres causes de décès sont notamment les complications infectieuses secondaires à la maladie, l'hypertension portale, et les complications cardiovasculaires.

<sup>5</sup> Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-901

<sup>6</sup> Tefferi.A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *AmJHematol*.2023;98:801–821.

<sup>7</sup> Orphanet. Myélofibrose primitive. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=824](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=824)

<sup>8</sup> SFH. La myélofibrose primitive. Information patient. Disponible sur [myelofibrose\\_primitive.pdf](https://www.sfh.fr/medias/documents/myelofibrose_primitive.pdf) (hematologie.net)

<sup>9</sup> EMA. EPAR – INREBIC (fédratinib) du 10 décembre 2020. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## Épidémiologie

L'incidence annuelle est de 0,58 pour 100 000 patients-années en Europe<sup>9</sup>. En France, l'incidence de la myélofibrose est estimée à 520 nouveaux cas par an<sup>10</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

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

- Européennes : ESMO (2015)<sup>11</sup>, consensus du groupe *European LeukemiaNet* [ELN] (2018)<sup>12</sup> ;
- Anglaises : recommandations de la British Society for Haematology (2023)<sup>13</sup> ;
- Américaines : *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN] (2023)<sup>14</sup>.

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

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

Un traitement systémique ne sera proposé que chez les patients symptomatiques. L'hydroxyurée est utilisé en pratique courante, sur la base d'un bénéfice mal établi dans des études anciennes. Il est principalement recommandé chez les patients à faible risque et à risque intermédiaire-1.

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

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

La spécialité **JAKAVI (ruxolitinib)** a été est le premier inhibiteur de JAK (cible JAK1 et JAK2) ayant obtenu une AMM dans le traitement de la myélofibrose. La Commission a positionné JAKAVI (ruxolitinib) en première intention chez les patients symptomatiques notamment en cas de splénomégalie importante et réfractaire. L'accroissement des besoins transfusionnels qu'il peut entraîner doit être pris en compte<sup>15</sup>. Chez les patients symptomatiques ayant un risque intermédiaire-1 avec une splénomégalie hautement symptomatique (ex : présence de symptômes locaux, ou réduction de la prise alimentaire), JAKAVI (ruxolitinib) est également recommandé en première intention selon les recommandations de l'ELN (2018)<sup>12</sup>.

<sup>10</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Saint-Maurice: Santé publique France, 2019.

<sup>11</sup> Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26.

<sup>12</sup> Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European leukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-69.

<sup>13</sup> Mclonan DP, Psaila B., Ewing J. et al. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology.* Vol 204. Janvier 2024.

<sup>14</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloproliferative Neoplasms. V3.2023 – 25/10/2023

<sup>15</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant la spécialité JAKAVI (ruxolitinib). Réévaluation. 06/07/2016.

Depuis 2021, **INREBIC (fédratinib)** est le deuxième inhibiteur de JAK (cible JAK2 plus spécifiquement) ayant obtenu une AMM dans le traitement de la myélofibrose (avec ou sans exposition antérieure au ruxolitinib). Selon l'avis de la commission en date du 15 décembre 2021<sup>2</sup> :

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

Les recommandations anglaises<sup>13</sup> positionnent INREBIC (fédratinib) comme option thérapeutique chez des patients pré-traités par ruxolitinib, résistants ou intolérants à ce dernier.

Il est à noter que la HAS a refusé un accès précoce pour OMJJARA (momélotinib) dans la sous-population des patients en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK)<sup>16</sup>.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation (chez les patients naïfs de traitement par anti-JAK ou ceux prétraités par le ruxolitinib).

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Inhibiteurs de JAK</b>				
JAKAVI (ruxolitinib) Novartis Pharma	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 thrombocytémie essentielle.	06/07/2016 (rééval.)	Important	ASMR III dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle.
INREBIC (fédratinib) Bristol-Myers Squibb	Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle qui sont <b>naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.</b>	15/12/2021 (inscription)	Modéré	ASMR V dans la stratégie actuelle incluant JAKAVI (ruxolitinib) pour le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle et naïfs d'inhibiteur de JAK.  ASMR V dans la stratégie de traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle et précédemment traités par ruxolitinib.

Notamment, des traitements tels que l'hydroxyurée, le lénalidomide, le thalidomide, les corticostéroïdes, l'interféron alpha et le danazol peuvent être utilisés en pratique bien que les données étayant

<sup>16</sup> Décision n°2023.0451/DC/SEM du 30 novembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité OMJJARA (momélotinib).

leur efficacité soient limitées et que ces médicaments soient utilisés hors-AMM. Ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

### → Traitements non-médicamenteux

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

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, JAKAVI (ruxolitinib) et INREBIC (fédratinib), et les autres thérapies pouvant être utilisées selon la symptomatologie des patients. Néanmoins, il est nécessaire de disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés améliorant la qualité de vie et la prise en charge de ces patients.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de OMJJARA (momélotinib) repose sur trois études cliniques de phase 3.

Deux études de supériorité ont été réalisées chez des patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocytémie essentielle (MF post-TE), précédemment traités par ruxolitinib :

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

Une étude de non-infériorité (SIMPLIFY-1) versus ruxolitinib a été réalisée chez des patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocytémie essentielle (MF post-TE), naïfs de tout traitement par inhibiteur de JAK.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude SIMPLIFY-1

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de momélotinib par rapport au ruxolitinib en termes de réponse splénique à la semaine 24, chez 432 patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocytémie essentielle (MF post-TE).

Pour être inclus, les patients devaient avoir un score IPSS élevé ou intermédiaire-2 ; en cas de score IPSS intermédiaire-1, le patient devait avoir une splénomégalie, une hépatomégalie, une anémie (Hb < 10g/dL) et/ou une réponse insuffisante à un traitement disponible. Les patients ne pouvaient pas avoir été précédemment exposés à un anti-JAK.

L'étude a débuté le 17/01/2014 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 12/09/2016.

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

Plusieurs amendements au protocole ont été réalisés avec notamment le changement de l'ordre des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Ils ont été réalisés avant l'analyse principale.

## Traitements reçus

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

- **Groupe momélotinib [MMB] (n=215)** : momélotinib 200 mg, une fois par jour par voie orale et un placebo du ruxolitinib ;
- **Groupe ruxolitinib [RUX] (n=217)** : ruxolitinib, par voie orale à une posologie initiale comprise entre 5 et 20 mg selon la numération plaquettaire, la clairance de la créatinine et les niveaux de transaminase (ALAT ou ASAT), deux fois par jour et un placebo du momélotinib.

Il est à noter que les patients des deux groupes ne pouvaient pas recevoir d'autre traitement pour leur myélofibrose incluant notamment les agents stimulant l'érythropoïèse, les interférons et les corticoïdes systémiques.

La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants : la dépendance transfusionnelle (oui/non) et le nombre de plaquettes (< 100 G/L ; ≥ 100 G/L et ≤ 200 G/L ; > 200 G/L).

## Critères de jugement

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

Afin de tester la non-infériorité de momélotinib par rapport au ruxolitinib (population ITT), une méthode adaptative a été choisie, la non-infériorité étant définie comme la préservation de 60% de l'efficacité observée dans le groupe ruxolitinib. Ce choix – large- n'est pas justifié. Un test basé sur la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié sur les critères de stratification de la randomisation a été réalisé.

Une analyse de sensibilité a été réalisée dans la population per protocole.

Une analyse secondaire utilisant une méthode fixe avec une marge de non-infériorité à 16% (soit la moitié de la différence rapportée d'effet du ruxolitinib versus placebo) a également été réalisée et considérée en soutien de l'analyse principale.

D'après le protocole, la supériorité de momélotinib par rapport à ruxolitinib était testée sur le critère principal en position 3 de la hiérarchie, c'est-à-dire une fois la non-infériorité démontrée sur ce critère ainsi que sur le premier critère secondaire hiérarchisé.

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

1. **Le taux de réponse selon le score total des symptômes (STS ou *Total Symptom Score* [TSS])<sup>17</sup>** à la semaine 24 défini par la proportion de patients ayant eu une réduction du score

<sup>17</sup> STS = score total des symptômes obtenu en répondant au questionnaire modifié MPN-SAF version 2 (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*). Le MPN-SAF permet l'évaluation de 8 symptômes de la myélofibrose (fatigue, sueurs nocturnes, prurit, inconfort abdominal, douleur sous les côtes gauches, satiété précoce, douleur osseuse et inactivité) pour lesquels les patients attribuent un score allant de 0 (absent) à 10 (pire imaginable). Le score total est de 70 points au maximum (n'inclut pas le résultat de l'item inactivité).

d'au moins 50% par rapport au score obtenu à l'inclusion [questionnaire MPN-SAF modifié à 8 items] ;

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

L'amendement N°2 au protocole a introduit le fait qu'en cas de données manquantes (à l'inclusion, ou lors de la semaine 24) sur le critère principal ou le premier critère secondaire hiérarchisé, les patients concernés étaient considérés comme non-répondeurs.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. Il en est de même pour les analyses post-hoc en sous-groupes réalisées notamment chez les patients ayant une anémie modérée à sévère.

## Population de l'étude

Un total de 432 patients a été randomisés avec 215 dans le groupe momélotinib et 217 dans le groupe MTD.

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après. L'âge moyen des patients était de 64,7 ans, pour plus de la moitié atteints d'une myélofibrose primitive avec un diagnostic initial depuis environ 3 ans en moyenne. Plus des deux tiers avaient un risque intermédiaire-2 ou plus, et la grande majorité des patients avait un taux d'hémoglobine à l'inclusion  $\geq$  8g/dL ; environ un quart des patients avaient une dépendance transfusionnelle.

Le score médian STS au questionnaire modifié MPN-SAF version 2 à l'inclusion était de 17,4 (min-max : 0-53) dans le groupe MMB et de 16,4 (min-max : 0-56) dans le groupe RUX.

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

	Momélotinib [MMB] (N = 215)	Ruxolitinib [RUX] (N = 217)	Total (N = 432)
<b>Age (années)</b>			
Moyenne (ET)	65,0 (10,67)	64,4 (10,59)	64,7 (10,62)
Médiane	67,0	66,0	66,0
Min ; Max	28 ; 85	25 ; 86	25 ; 86
<b>Sexe à la naissance, n (%)</b>			
Masculin	124 (57,7)	120 (55,3)	244 (56,5)
Féminin	91 (42,3)	97 (44,7)	188 (43,5)
<b>Diagnostic de myélofibrose, n (%)</b>			

Myélofibrose primitive	128 (59,5)	116 (53,5)	244 (56,5)
Myélofibrose secondaire à polyglobulie de Vaquez	48 (22,3)	50 (23,0)	98 (22,7)
Myélofibrose secondaire à thrombocytémie essentielle	39 (18,1)	51 (23,5)	90 (20,8)
<b>Délai depuis le diagnostic initial, années</b>			
Moyenne (écart-type)	3,6 (4,75)	3,1 (4,45)	3,3 (4,60)
<b>Score IPSS, n (%)</b>			
Risque faible	0	0	0
Intermédiaire-1	46 (21,4)	43 (19,8)	89 (20,6)
<b>Intermédiaire-2</b>	<b>76 (35,3)</b>	<b>67 (30,9)</b>	<b>143 (33,1)</b>
<b>Haut risque</b>	<b>93 (43,3)</b>	<b>107 (49)</b>	<b>200 (46,3)</b>
<b>Statut mutation JAK2<sup>V617F</sup>, n (%) – 381 patients (88,2% de l'effectif)</b>			
Positif	125 (66,8)	141 (72,7)	266 (69,8)
<b>Taux d'hémoglobine</b>			
< 8 g/dL	28 (13,0)	21 (9,7)	49 (11,3)
<b>≥ 8 g/dL</b>	<b>187 (87,0)</b>	<b>195 (89,9)</b>	<b>382 (88,4)</b>
< 10 g/dL	86 (40,0)	94 (43,3)	180 (41,7)
<b>≥ 10 g/dL</b>	<b>129 (60,0)</b>	<b>122 (56,2)</b>	<b>251 (58,1)</b>
<b>Dépendance à la transfusion</b>			
Oui	53 (24,7)	52 (24,0)	105 (24,3)
Non	162 (75,3)	165 (76,0)	327 (75,7)

## Résultats sur le critère de jugement principal

**La non-infériorité a été testée dans la population ITT ; une analyse de sensibilité a été réalisée dans la population *per protocole*.**

A la semaine 24, dans la population ITT, 57 patients du groupe MMB (26,5% (IC<sub>95%</sub> [20,74 ; 32,94])) et 64 patients du groupe RUX (29,5% (IC<sub>95%</sub> [23,51 ; 36,04])) ont eu une réduction du volume splénique d'au moins 35%. La différence stratifiée pondérée était de 0,09 (IC<sub>95%</sub> [0,02, 0,16]) p=0,013 ; avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 0, **la non-infériorité a été démontrée dans la population ITT.**

Il est à noter que la mesure du volume de la rate était manquante à la semaine 24 pour 31 patients (14,4%) du groupe momélotinib et 13 patients (6,0%) du groupe ruxolitinib.

Une analyse complémentaire a donc été réalisée en prenant comme marge fixe de non-infériorité de la différence des proportions de réduction du volume splénique à -16%. Une différence stratifiée pondérée de - 0,04 (IC<sub>95%</sub> [- 0,12 ; 0,5]) a été retrouvée ; - 0,16 n'appartenant pas à l'intervalle de confiance, la non-infériorité est vérifiée avec cette deuxième analyse.

La population *per protocole* était composée de 179 patients (des 215 de la population ITT) du groupe momélotinib, et de 203 patients (sur les 217 de la population ITT) du groupe ruxolitinib. Une analyse de sensibilité a été réalisée dans la population *per protocole* (179 patients dans le groupe MMB et 203 patients dans le groupe RUX, soit un total de 382 patients. Dans cette population, 56 patients du groupe MMB (31,3%) et 63 patients du groupe RUX (31,0%) ont eu une réduction du volume splénique d'au moins 35%. La différence stratifiée pondérée a été de 0,13 (0,05 ; 0,20).

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

### 1. Taux de réponse selon le score total des symptômes

Pour ce critère, la non-infériorité de momélotinib par rapport au ruxolitinib n'a pas été démontrée. Au total, sur les 211 patients dans chaque groupe évaluable, 60 patients (28,4%) du groupe MMB et 89 patients (42,2%) du groupe RUB ont eu une réduction du score TSS d'au moins 50% entre la semaine 24 et l'inclusion soit une différence de 0, et un intervalle de confiance à 95% incluant 0 (-0,08 ;0,08).

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

De plus, le test de supériorité de momélotinib par rapport à ruxolitinib sur le critère principal ne peut pas être pris en compte étant donné la non-significativité du test de non-infériorité sur le critère de score TSS.

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients est déjà captée par le score TSS (critère de jugement secondaire hiérarchisé). Elle a été également évaluée dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.2.2 Etude SIMPLIFY-2

### Objectif et schéma de l'étude

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

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

Pour être inclus, les patients devaient avoir un diagnostic confirmé de MFP ou MF post-PV ou post-TE à un stade intermédiaire-2 ou risque élevé selon le DIPSS, une splénomégalie, avoir été précédemment traités par ruxolitinib et avoir eu besoin une transfusion de culots sanguins sous traitement ou avoir eu une adaptation posologique < 20mg deux fois par jour à l'instauration ou en cours de traitement par ruxolitinib, et avoir eu au moins un événement indésirable de type thrombopénie ou anémie ou hématome de grades 3 et plus.

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

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

### Traitements reçus

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

- **Groupe momélotinib (n=104)** : momélotinib 200 mg, une fois par jour par voie orale ;

- **Groupe MTD [meilleur traitement disponible] (n=52)** : le traitement pouvait être le ruxolitinib, l'hydroxyurée, un corticostéroïde, un agent stimulant l'érythropoïèse, un interféron, ...

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

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la dépendance transfusionnelle (oui/non) et le score total des symptômes (STS ou *Total Symptom Score* [TSS])<sup>17</sup> à l'inclusion (< 18 ou ≥ 18).

## Critères de jugement

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

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

1. Le taux de réponse selon le STS à la semaine 24 défini par la proportion de patients ayant eu une réduction du score d'au moins 50% par rapport au score obtenu à l'inclusion [**questionnaire MPN-SAF modifié à 8 items**]<sup>17</sup> ;
2. Le taux d'incidence de transfusions défini par le nombre moyen par patient-mois de transfusions de culots sanguins qui n'était pas associées à un saignement cliniquement significatif ;
3. Le taux d'indépendance transfusionnelle à la semaine 24 défini par la proportion de patients n'ayant eu aucune transfusion de culots sanguins et un taux d'hémoglobine jamais inférieur à 8 g/dL au cours des 12 semaines précédentes, à l'exclusion des cas associés à des saignements cliniquement significatifs ;
4. Le taux de dépendance transfusionnelle à la semaine 24 défini par la proportion de patients ayant reçu au moins 4 unités de culots sanguins ou qui ont eu un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL durant les 8 semaines précédentes, à l'exclusion des cas associés à des saignements cliniquement significatifs.

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

## Population de l'étude

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

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

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

Tableau 3 - Caractéristiques des patients à l'inclusion - Etude SIMPLIFY-2

	Momélotinib (N = 102)	Meilleur traitement disponible (N = 54)	Total (N = 156)
<b>Age (années)</b>			
Moyenne (ET)	66,4 (8,13)	69,4 (7,42)	67,4 (8,0)
Médiane	67,0	69,5	68,0
Min ; Max	41-92	52-82	41-92
<b>Sexe à la naissance, n (%)</b>			
Masculin	69 (66,3)	24 (46,2)	93 (59,6)
Féminin	35 (33,7)	28 (53,8)	63 (40,4)
<b>Diagnostic de myélofibrose, n (%)</b>			
Myélofibrose primitive	64 (61,5)	30 (57,7)	94 (60,3)
Myélofibrose secondaire à polyglobulie de Vaquez	18 (17,3)	12 (23,1)	30 (19,2)
Myélofibrose secondaire à thrombocytémie essentielle	22 (21,2)	10 (19,2)	32 (20,5)
<b>Délai depuis le diagnostic initial, années</b>			
Moyenne (écart-type)	5,8 (6,02)	5,3 (4,56)	5,6 (5,57)
<b>Durée du traitement par ruxolitinib, avant la randomisation, n (%)</b>			
< 12 semaines	16 (15,4)	(19,2)	26 (6,7)
≥ 12 semaines	75 (72,1)	33 (63,5)	108 (69,2)
Donnée manquante	13 (12,5)	9 (17,3)	22 (14,1)
<b>Catégorie DIPSS, n (%)</b>			
Risque faible (0 point)	0	0	0
Risque intermédiaire-1 (1-2 points)	23 (22,1)	16 (30,8)	39 (25,0)
Risque intermédiaire-2 (3-4 points)	62 (59,6)	28 (53,8)	90 (57,7)
Risque élevé (5-6 points)	19 (18,3)	8 (15,4)	27 (17,3)
<b>Statut mutation JAK2<sup>V617F</sup>, n (%)</b>			
Positif	70 (66,3)	37 (71,2)	107 (68,6)
Négatif	31 (29,9)	12 (23,1)	43 (27,6)
Inconnu	3 (2,9)	3 (5,8)	6 (3,8)
<b>Taux d'hémoglobine</b>			
< 8 g/dL	27 (26,0)	6 (11,5)	33 (21,2)
≥ 8 g/dL	77 (74,0)	46 (88,5)	123 (78,8)
< 10 g/dL	66 (63,5)	39 (75,0)	105 (67,3)
≥ 10 g/dL	38 (36,5)	13 (25,0)	51 (32,7)
<b>Dépendance à la transfusion</b>			
Oui	58 (55,8)	27 (51,9)	85 (54,5)
Non	46 (44,2)	25 (48,1)	71 (45,5)

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

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

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

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

### Résultats sur le critère de jugement principal

**A la semaine 24, dans la population ITT, aucune différence significative n'a été démontrée sur le taux de réponse splénique entre les deux groupes :** 7 patients du groupe momélotinib (6,7%) et 3 patients du groupe MTD (5,8%) ont eu une réduction du volume splénique d'au moins 35% (différence des proportions de 0,01 IC<sub>95%</sub> [-0,09, 0,10]).

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

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

### Qualité de vie

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

## 3.2.3 Etude MOMENTUM

### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de momélotinib par rapport au danazol, en termes de taux de réponse STS-MFSAF<sup>18</sup> à la semaine 24 et d'indépendance transfusionnelle à la semaine 24, chez 195 patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocytémie essentielle (MF post-TE), et précédemment traités par ruxolitinib.

<sup>18</sup> STS = score total des symptômes obtenu en répondant au questionnaire MFSAF version 4.0 [2017] (Myelofibrosis Symptom Assessment Form). Le MFSAF permet l'évaluation de 7 symptômes de la myélofibrose (fatigue, sueurs nocturnes, prurit, inconfort abdominal, douleur sous les côtes gauches, satiété précoce et douleur osseuse) pour lesquels les patients attribuent un score allant de 0 (absent) à 10 (pire imaginable). Le score total est de 70 points au maximum.

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

Les principaux critères d'inclusion étaient notamment :

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

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

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

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

## Traitements reçus

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

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

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

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

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

## Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux ont été<sup>19</sup> :

1. **le taux de réponse STS (questionnaire MFSAF)<sup>18</sup> à la semaine 24**, définie par la proportion de patients ayant eu une réduction  $\geq 50\%$  du score STS par rapport à l'inclusion ;
2. **le taux d'indépendance transfusionnelle à la semaine 24**, défini par la proportion de patients transfusion-indépendants au cours des 12 dernières semaines de la période de traitement randomisée en double aveugle de 24 semaines. Les patients répondant aux critères suivants étaient considérés transfusion-indépendants à la semaine 24 :
  - ➔ Absence de transfusion de globules rouges ou de sang total et pas de taux d'Hb  $< 8$  g/dL (sauf en cas de saignement clinique manifeste) pendant  $\geq 12$  semaines immédiatement avant la visite de la semaine 24 ;
  - ➔ Au moins 2 évaluations de l'Hb avec un délai entre la première et la dernière évaluation de l'Hb  $\geq 42$  jours dans la période de 12 semaines ;
  - ➔ Visite de la semaine 24 au plus tôt le jour 161 et au plus tard le jour 176.

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

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

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

## Population de l'étude

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

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

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

<sup>19</sup> Un seul critère de jugement principal était initialement prévu (le taux d'indépendance à la transfusion). Un amendement au protocole a été réalisée suite aux recommandations de la FDA le 24/01/2019 (score STS défini comme critère principal). Une recommandation du CHMP en date du 23/09/2019 a ensuite été prise en compte avec le choix de co-critères principaux.

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

Tableau 4 - Principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Etude MOMENTUM

	Momélotinib (N = 130)	Danazol (N = 65)	Total (N = 195)
<b>Age (années)</b>			
Moyenne (ET)	69,85 (8,24)	71,46 (6,99)	70,38 (7,86)
Médiane	71,00	72,00	71,00
Min ; Max	38,0 ; 86,0	54,0 ; 86,0	38,0 ; 86,0
<b>Sexe à la naissance, n (%)</b>			
Masculin	79 (60,8)	44 (67,7)	123 (63,1)
Féminin	51 (39,2)	21 (32,3)	72 (36,9)
<b>Diagnostic de myélofibrose, n (%)</b>			
Myélofibrose primitive	78 (60,0)	46 (70,8)	124 (63,6)
Myélofibrose secondaire à polyglobulie de Vaquez	27 (20,8)	11 (16,9)	38 (19,5)
Myélofibrose secondaire à thrombocytémie essentielle	25 (19,2)	8 (12,3)	33 (16,9)
<b>Durée du traitement par ruxolitinib, avant la randomisation, n (%)</b>			
< 12 semaines	3 (2,3)	2 (3,1)	5 (2,6)
≥ 12 semaines	127 (97,7)	63 (96,9)	190 (97,4)
<b>Catégorie DIPSS, n (%)</b>			
Risque faible (0 point)	0	0	0
Risque intermédiaire-1 (1-2 points)	7 (5,4)	3 (4,6)	10 (5,1)
Risque intermédiaire-2 (3-4 points)	72 (55,4)	40 (61,5)	112 (57,4)
Risque élevé (5-6 points)	50 (38,5)	19 (29,2)	69 (35,4)
<b>Statut mutation JAK2, n (%)</b>			
Positif	97 (74,6)	51 (78,5)	148 (75,9)
Négatif	28 (21,5)	12 (18,5)	40 (20,5)
Inconnu	3 (2,3)	0	3 (1,5)
<b>Taux d'hémoglobine</b>			
< 8 g/dL	62 (47,7)	32 (49,2)	94 (48,2)
≥ 8 g/dL	67 (51,5)	33 (50,8)	100 (51,3)
<b>Statut transfusionnel*</b>			
Dépendant	63 (48,5)	34 (52,3)	97 (49,7)
Indépendant	17 (13,1)	10 (15,4)	27 (13,8)
Requérant	50 (38,5)	21 (32,3)	71 (36,4)

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

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

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

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

### Résultats sur les co-critères de jugement principaux

**A la semaine 24, dans la population ITT, momélotinib a démontré sa supériorité sur la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes (STS) selon le questionnaire MF-SAF :** 24,62% des patients dans le groupe momélotinib versus 9,23% des patients dans le groupe danazol soit une différence entre les deux groupes de 15,67% (IC<sub>95%</sub> [5,54 ; 25,81], p=0,0095). Le poids de chacun des items du critère composite « score total des symptômes » est présenté à titre informatif en annexe de l'avis.

**A la semaine 24, aucune différence significative n'a été démontrée sur le taux d'indépendance transfusionnelle :** 30% dans le groupe momélotinib versus 20% dans le groupe danazol, soit une différence stratifiée de 13,58% (IC<sub>95%</sub> [1,86 ; 25,30], p=0,0116, NS). Le protocole prévoyait de tester la non-infériorité du momélotinib par rapport au danazol en cas de non-démonstration de la supériorité.

Une méthode adaptative a été choisie, la non-infériorité étant définie comme la préservation de 80% de l'efficacité observée dans le groupe danazol. Un test basé sur la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié sur les critères de stratification de la randomisation a été réalisé. Cette méthode nécessite de disposer de données de bonne qualité montrant que le comparateur est un traitement efficace.

Cependant, le choix du comparateur danazol soulève un questionnement sur :

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

ceci remettant en cause la démonstration de non infériorité présentée.

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

Malgré ces limites, les résultats sur les critères hiérarchisés sont statistiquement significatifs. Il est à noter des données manquantes à la semaine 24 sur le critère de réduction splénique de l'ordre de 30% dans le groupe momélotinib, et 40% dans le groupe danazol.

	Momélotinib (N = 130)	Danazol (N = 65)
<b>Taux de réponse splénique (réduction ≥ 25% du volume par rapport à l'inclusion)</b>		
Répondeur, n	51	4
Taux de réponse (%) (IC95%)	39,23 (30,79 ; 48,18)	6,15 (1,70 ; 15,01)
Différence entre les deux groupes (IC95%)	<b>33,05 (22,59 ; 43,51)</b>	

p-value (test de CMH stratifié)	<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Variation du score TSS MFSAF à la semaine 24 par rapport à l'inclusion</b>		
<b>Variation entre l'inclusion et la semaine 24</b>		
n	92	37
Moyenne (ET)	-11,52 (12,86)	-3,93 (11,94)
Médiane (Min ; Max)	-9,39 (-47,3 ; 12,3)	-3,41 (-35,1 ; 22,8)
Moyenne des moindres carrés (ET)	-9,36 (1,08)	-3,13 (1,62)
Différence moyenne des moindres carrés (ET)	<b>-6,22 (1,92)</b>	
IC95% ; p	<b>-10,0 ; -2,43 ; 0,0014</b>	
<b>Taux de réponse splénique (réduction ≥ 35% du volume par rapport à l'inclusion)</b>		
Répondeur, n (%)	29 (22,3%)	2 (3,1%)
Taux de réponse (IC95%)	22,31 (15,48 ; 30,44)	3,08 (0,37 ; 10,68)
Différence stratifiée entre les deux groupes, test CMH (IC95%) ; p	<b>18,18 (9,77 ; 26,59) ; 0,0011</b>	
<b>Taux d'absence de transfusion de GR à la semaine 24</b>		
Répondeur, n (%)	46 (35,4%)	11 (16,9%)
Taux de réponse (IC95%)	35,38 (27,20 ; 44,25)	16,92 (8,76 ; 28,27)
Différence stratifiée entre les deux groupes, test CMH (IC95%) ; p	<b>17,20 (7,99 ; 26,40) ; 0,0012</b>	

## Qualité de vie

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

## 3.3 Profil de tolérance

La sécurité d'OMJJARA a été évaluée dans le cadre de trois études randomisées, contrôlées et multicentriques chez des adultes atteints de myélofibrose (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 et SIMPLIFY-2).

Comme rapporté dans le RCP, parmi les patients traités par OMJJARA 200 mg une fois par jour, au cours de la période de traitement randomisée des essais cliniques (n = 448), les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée (23 %), la thrombopénie (21 %), les nausées (17 %), les maux de tête (13 %), les sensations vertigineuses (13 %), la fatigue (12 %), l'asthénie (11 %), les douleurs abdominales (11 %) et la toux (10 %). L'effet indésirable sévère le plus fréquent (≥ grade 3) était la thrombopénie (11 %). L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement était la thrombopénie (2 %) et celui ayant nécessité une diminution de la dose et/ou une interruption du traitement était également la thrombopénie (7 %).

### Etude SIMPLIFY-1

La durée moyenne d'exposition des 411 patients ayant reçu momélotinib à tout moment de l'étude (période randomisée, phase d'extension avec cross-over pour les patients du groupe contrôle) est de 86,2 semaines. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (24,1%), la thrombopénie (22,9%) et l'anémie (22,6%).

Durant la phase randomisée, les EI de grade  $\geq 3$  les plus fréquents ont été d'ordre hématologique avec 6,1% d'anémie, 7,0% de thrombopénie dans le groupe momélotinib, et respectivement 4,6% et 22,7% dans le groupe ruxolitinib.

Dans la population exposée au momélotinib, 120 patients (29,2%) a présenté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude. L'événement le plus fréquemment rapporté était la thrombopénie (13 patients, 3,2%), suivie de la neuropathie périphérique sensitive (9 patients, 2,2%).

Au total, 127 patients sont décédés au cours de l'étude, dont 47 dans les 30 jours suivant la dernière dose du médicament de l'étude et 80 patients plus de 30 jours après la dernière dose. Durant la phase de double-aveugle, 8 patients (3,7%) du groupe momélotinib et 6 patients (2,8%) du groupe ruxolitinib sont décédés, aucun cas n'a été considéré comme lié au traitement.

## **Etude SIMPLIFY-2**

La durée moyenne d'exposition des 144 patients ayant reçu momélotinib à tout moment de l'étude (période randomisée, phase d'extension avec cross-over pour les patients du groupe contrôle) est de 61,7 semaines. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (36,1%), la toux (27,1%), la pyrexie (25,7%), l'anémie (25,0%), l'asthénie (24,3%), la thrombopénie (23,6%) et les nausées (21,5%).

Durant la phase randomisée, les EI de grade  $\geq 3$  les plus fréquents ont été d'ordre hématologique avec 13,5% d'anémie, 10,6% de thrombopénie dans le groupe momélotinib, et respectivement 17,3% et 5,8% dans le groupe MTD.

Dans la population exposée au momélotinib, 57 (39,6%) ont présenté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. L'événement le plus fréquemment rapporté était la thrombopénie (10 patients, 6,9%), suivie de la neuropathie périphérique sensitive (4 patients, 2,8%)

Au total, 69 patients sont décédés au cours de l'étude, dont 29 dans les 30 jours suivant la dernière dose du médicament de l'étude et 40 patients plus de 30 jours après la dernière dose. Durant la phase de double-aveugle, 8 patients (7,7%) du groupe momélotinib et 5 patients (9,6%) du groupe MTD sont décédés, respectivement pour 5 et 3 patients suite à un événement indésirable non considéré comme lié à la progression de la maladie. Dans le groupe momélotinib, 3 cas ont été considérés comme liés au traitement (arrêt cardiaque, insuffisance respiratoire sévère, néphrite).

## **Etude MOMENTUM**

La durée moyenne d'exposition des 171 patients ayant reçu momélotinib à tout moment de l'étude (période randomisée, phase d'extension avec cross-over pour les patients du groupe contrôle) est de 36,04 semaines. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (27,5%), la thrombopénie (25,1%), l'asthénie (17,0%), la diminution du poids (16,4%) et la fièvre (15,8%).

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

Dans la population exposée au momélotinib, 47 patients (27,5%) ont présenté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. L'anémie, la thrombopénie et la transformation en leucémie aiguë myéloïde, ont conduit chacune à l'arrêt du traitement chez 3 patients (1,8%).

Au total, 58 patients (29,7%) sont décédés durant l'étude (38 dans le groupe momélotinib et 20 dans le groupe danazol), dont 39 dans les 30 jours suivant la dernière dose du médicament de l'étude et 19 patients plus de 30 jours après la dernière dose. Durant la phase de double-aveugle, 16 patients (12,3%) du groupe momélotinib et 11 patients (16,9%) du groupe danazol sont décédés (notamment 6 cas de COVID-19 et complications post-COVID pour le groupe momélotinib, et 3 cas d'anémie dans le groupe danazol). Aucun cas n'a été considéré comme lié au traitement dans le groupe momélotinib, et 2 cas considérés comme liés au danazol sont à noter (choc cardiogénique et hématome sous-dural).

Le résumé des risques du PGR d'OMJJARA (momélotinib) (version 1.0 du 22/11/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infections graves
Risques importants potentiels	– Evénements cardiovasculaires majeurs ("MACE") – Evénements thromboemboliques – Tumeurs malignes secondaires
Informations manquantes	– Aucun

Dans les trois essais cliniques randomisés, les **infections** les plus fréquentes étaient les infections des voies urinaires (6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (4,9 %) et la pneumonie (3,6 %), majoritairement de faible grade. Une infection a conduit à l'arrêt du traitement pour 9 patients sur les 448 exposés au traitement.

Dans les trois études cliniques randomisées, 8,7 % des patients (39/448) traités par le momélotinib ont présenté une **neuropathie périphérique**, majoritairement de grades 1-2.

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

### 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.5 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

Au total, la demande d'inscription d'OMJJARA (momélotinib) repose sur 3 études de phase 3 (SIMPLIFY-1 pour les patients naïfs de traitement par anti JAK, SIMPLIFY-2 et MOMENTUM chez des patients pré-traités par ruxolitinib) réalisées chez un total de 783 patients atteints de myélofibrose primitive (MFP) ou de myélofibrose secondaire à une polyglobulie Vaquez (MF post-PV) ou thrombocy-témie essentielle (MF post-TE), prétraités ou non par ruxolitinib.

## Patients naïfs de traitement par anti JAK - étude SIMPLIFY-1

L'étude a été réalisée chez 432 patients atteints d'une MFP ou d'une MF post-PV ou post-TE, naïf de tout traitement anti-JAK. **A la semaine 24, dans la population ITT, la non-infériorité du momélotinib par rapport au ruxolitinib a été démontrée sur le taux de réponse splénique (réduction de leur splénomégalie d'au moins 35% par rapport à la valeur à l'inclusion ; critère de jugement principal) ;** 57 patients du groupe MMB (26,5% (IC<sub>95%</sub> [20,74 ; 32,94])) et 64 patients du groupe RUX (29,5% (IC<sub>95%</sub> [23,51 ; 36,04])) ont eu une réduction du volume splénique d'au moins 35% avec une différence de la proportion dans le groupe momélotinib – 80% de la proportion dans le groupe ruxolitinib de 0,09 (IC<sub>95%</sub> [0,02, 0.16]). Cette démonstration de la non-infériorité semble être vérifiée dans la population per protocole (analyse de sensibilité). En revanche, la non-infériorité n'a pas été démontrée sur le taux de réponse selon le score total des symptômes (premier critère secondaire hiérarchisé), interrompant la séquence hiérarchique des autres critères.

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

- La moitié des patients avaient un taux d'hémoglobine à l'inclusion supérieur à 10g/dL et environ un quart des patients était dépendant aux transfusions sanguines ;
- La non-infériorité par rapport à ruxolitinib n'a été démontrée que sur le critère de jugement principal : réduction splénique ; les choix méthodologiques quant aux marges de non-infériorité (préservation d'effet de 50% ou de 60% de l'efficacité observée avec ruxolitinib) sont par ailleurs discutables.
- L'impact sur la qualité de vie (score TSS) ou sur l'indépendance transfusionnelle n'a pas pu être démontrée (test non significatif pour l'un, et séquence hiérarchique arrêtée avant pour l'autre).

En termes de tolérance, momélotinib a un profil de tolérance semblable aux autres inhibiteurs de JAK, avec notamment marqué par des diarrhées, une hématotoxicité (thrombopénie) qui reste fréquente, et des risques d'infections.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance +/- limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de OMJJARA (momélotinib) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

## Patients prétraités par un anti JAK - études SIMPLIFY-2 et MOMENTUM

Au total, 156 patients ont été inclus dans l'étude SIMPLIFY-2, 102 dans le groupe momélotinib et 54 dans le groupe « meilleur traitement disponible [MTD]. **A la semaine 24, dans la population ITT, aucune différence significative n'a été démontrée sur le taux de réponse splénique (critère de jugement principal) entre les deux groupes :** 7 patients du groupe momélotinib (6,7%) et 3 patients du groupe MTD (5,8%) ont eu une réduction du volume splénique d'au moins 35% (différence des proportions de 0.01 IC<sub>95%</sub> [-0.09, 0.10]). De ce fait, l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés est interrompue.

Dans l'étude MOMENTUM, 195 patients ont été inclus (130 dans le groupe momélotinib et 65 dans le groupe danazol). **Momélotinib a démontré sa supériorité sur la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes (STS) selon le questionnaire MFSAF :** 24,62% des patients dans le groupe momélotinib versus 9,23% des patients dans le groupe danazol soit une différence entre les deux groupes de 15,67% (IC<sub>95%</sub> [5,54 ; 25,81], p=0,0095). En revanche, **aucune différence significative n'a été démontrée sur le taux d'indépendance transfusionnelle, co-critère de jugement principal, pour lequel seule une démonstration de non-infériorité (définie**

**par la préservation de 80% de la proportion de réponses observée dans le groupe danazol) est obtenue.**

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

- aucune conclusion ne peut être tirée sur le bénéfice clinique du momélotinib en termes de survie globale ;
- aucune supériorité en termes d'indépendance transfusionnelle n'a pas été démontrée ;
- la supériorité en termes de réduction de la splénomégalie n'a pas été démontrée également du fait :
  - d'un résultat non significatif dans l'étude SIMPLIFY-2,
  - d'une interprétation rendue difficile dans l'étude MOMENTUM malgré des résultats statistiquement significatifs à S24, prenant en compte un comparateur (danazol) qui n'est pas reconnu pour avoir une action sur la splénomégalie ;
- danazol (comparateur dans l'étude MOMENTUM) ne semble pas être cliniquement pertinent car peu utilisé en pratique ;
- le positionnement de momélotinib par rapport au fédératinib ne peut être déterminé en l'absence de données comparatives ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie via le questionnaire EORTC QLQ-C30, l'analyse étant exploratoire ;

En termes de tolérance, momélotinib a un profil semblable aux autres inhibiteurs de JAK, avec notamment marqué par une diarrhée, une hématotoxicité (thrombopénie) qui reste fréquente, et des risques d'infections.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance +/- limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de OMJJARA (momélotinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

OMJJARA (momélotinib) est une option de traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui ont été traités par le ruxolitinib, malgré la persistance d'incertitude concernant son bénéfice supplémentaire en termes d'indépendance transfusionnelle. Sa place par rapport à INREBIC (fédératinib) ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives.

→ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

OMJJARA (momélotinib) n'a pas de place pour le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de Janus Kinase (JAK) du fait d'une démonstration au mieux d'une non-infériorité par rapport à ruxolitinib sur le seul critère de réduction splénique avec des choix méthodologiques discutables, et de l'absence d'impact démontré sur l'indépendance transfusionnelle, la qualité de vie, ou un profil de tolérance plus acceptable.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont JAKAVI (ruxolitinib), INREBIC (fédratinib) et les autres thérapies pouvant être utilisées selon la symptomatologie des patients.

## 5.3 Service Médical Rendu

### 5.3.1 Chez les patients naïfs de traitement par un inhibiteur de JAK

- La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi dans la mesure où :
  - seule une non-infériorité sur le critère de réduction splénique a été démontrée par rapport à ruxolitinib, avec des choix méthodologiques discutables (marges choisies) ;
  - aucun impact n'a été démontré sur l'indépendance transfusionnelle ou la qualité de vie ;
  - aucune démonstration d'un profil de tolérance plus acceptable que ruxolitinib n'est fournie.
- OMJJARA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients naïfs de traitement par un inhibiteur de JAK.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu des résultats obtenus versus ruxolitinib (non-infériorité démontrée sur le seul critère de réduction splénique, sur la base de choix méthodologiques discutables) ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ;
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins ;

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

### 5.3.2 Chez les patients précédemment traités par le ruxolitinib

- La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré compte-tenu :
  - d'une supériorité démontrée sur le score total des symptômes dans une seule des deux études disponibles, versus un comparateur jugé peu cliniquement pertinent (danazol) ;
  - d'une non-infériorité démontrée versus danazol sur le critère d'indépendance transfusionnelle, et d'une supériorité sur d'autres critères difficilement interprétables du fait du choix de ce comparateur.
- Il s'agit d'une option de traitement supplémentaire chez les patients précédemment traités par ruxolitinib et présentant une anémie modérée à sévère.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu d'une démonstration de supériorité sur le score total des symptômes, de non-infériorité sur le critère d'indépendance transfusionnelle, mais avec des limites quant au choix du comparateur ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ;
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins ;

OMJJARA (momélotinib) 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 OMJJARA (momélotinib), 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés pelliculés, est :**

- **modéré uniquement dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui ont été traités par le ruxolitinib ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

**La Commission donne un avis :**

- **favorable à l'inscription de OMJJARA (momélotinib), 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM ;**
- **défavorable à l'inscription de OMJJARA (momélotinib), 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

### 5.4.1 Chez les patients naïfs de traitement par un inhibiteur de JAK

Sans objet.

### 5.4.2 Chez les patients précédemment traités par le ruxolitinib

Compte-tenu :

- de l'absence de démonstration d'une supériorité sur le taux de réponse splénique versus le meilleur traitement disponible ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité sur le taux d'indépendance transfusionnelle versus danazol ;
- du choix discutable du danazol comme comparateur de l'étude MOMENTUM rendant difficile l'interprétation des résultats obtenus dans cette étude ;

et malgré :

- la démonstration de la supériorité de OMJJARA (momélotinib) par rapport à danazol sur la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du score total des symptômes selon le questionnaire MFSAF avec 24,62% des patients dans le groupe momélotinib versus 9,23% des patients dans le groupe danazol soit une différence entre les deux groupes de 15,67% (IC95% [5,54 ; 25,81], p=0,0095) ;
- la démonstration de la non-infériorité de OMJJARA (momélotinib) par rapport à danazol sur le taux d'indépendance transfusionnelle (co-critère de jugement principal) permettant de prendre en compte les résultats sur les critères secondaires hiérarchisés ;
- un profil de tolérance similaire aux autres représentants de la classe des inhibiteurs de JAK ;

**la Commission considère que OMJJARA (momélotinib), 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés pelliculés, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ruxolitinib dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui ont été traités par le ruxolitinib.**

**Dans les autres situations de l'AMM : sans objet**

## 5.5 Population cible

La population cible d'OMJJARA (momélotinib) correspond aux patients adultes ayant une splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, présentant une anémie modérée à sévère, et précédemment traités par ruxolitinib.

Selon les données d'Orphanet<sup>20</sup>, l'incidence annuelle de la myélofibrose primitive est de 0,5 à 1,5 cas pour 100 000. Faute de donnée d'incidence de la myélofibrose secondaire, on peut considérer que l'incidence annuelle de la myélofibrose toute origine est de 1,5 cas pour 100 000 (valeur haute de l'incidence). Ainsi, l'incidence de la myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle est d'environ 1000 patients par an en France.

<sup>20</sup> Orphanet. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/824>

Par ailleurs au diagnostic (ou dans la première année) et selon les différentes sources bibliographiques, environ un patient sur deux aurait un taux d'hémoglobine < 10g/dL, un patient sur trois auraient des signes généraux, et environ 80% une splénomégalie<sup>21,22</sup>. On peut donc estimer qu'environ 500 nouveaux patients par an vont être traités.

Le laboratoire a fourni des résultats issus d'une étude réalisée sur le SNDS (Système National des Données de Santé) sur la période 2013 à 2022.

Sur l'année 2022, 769 patients vivants, traités par ruxolitinib (avant 2022 ou encore sous traitement au 1<sup>er</sup> janvier 2022), avec un historique d'anémie au diagnostic ou en cours de traitement ont été dénombrés.

Il est difficile de déterminer la proportion de patients qui devra arrêter le traitement par ruxolitinib après la survenue d'un effet indésirable ou après progression de la maladie. Selon les différentes sources, la proportion serait d'environ 35 à 45% selon les temps d'exposition préalable au ruxolitinib et les bases de données étudiées<sup>23,24,25</sup>.

**On peut donc estimer que la population cible d'OMJJARA (momélotinib) est au maximum de 350 patients.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

<sup>21</sup> Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* (2009) 113 (13): 2895–2901.

<sup>22</sup> Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *Journal of Clinical Oncology* Volume 29, Number 4, December 13, 2010.

<sup>23</sup> Palandri F., Breccia M., Bonifacio M. et al. Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer* . 2020 Mar 15;126(6):1243-1252.

<sup>24</sup> Palandri F., Palumbo GA., Elli EM. et al. Ruxolitinib discontinuation syndrome: incidence, risk factors, and management in 251 patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2021 Jan; 11(1): 4

<sup>25</sup> Kuykendall AT, Shah S, Talati C et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol* 2018;97:435-41.