

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ruxolitinib

JAKAVI 5 mg/mL et 5 mg,

solution buvable et comprimé

Primo-inscription et extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025

- GvHD
- Adulte et Enfant
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ainsi que dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est un traitement de 2ème ligne dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ainsi que des patients âgés de 6 mois et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique et représente un traitement de première intention chez les patients qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.</p> <p>Conformément au RCP, JAKAVI (ruxolitinib) peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICNs).</p> <p>Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Chez l'enfant de moins de 12 ans</p> <p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge</p> <p>Compte tenu :</p>

- de la simplicité de son administration par sa forme en comprimés et solution buvable (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire et pour une forme adaptée chez le jeune enfant ;
- des données disponibles chez l'adulte 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 GvHD aiguë cortico-résistante de grade II-IV (étude REACH 2) ;
- des données d'efficacité issues d'une étude de phase III, comparative, randomisée, 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 âgés de plus de 12 ans atteints d'une GvHD chronique modérée à sévère réfractaire ou dépendante aux corticoïdes (étude REACH 3) ;
- des données de pharmacocinétique étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à celle pédiatrique âgée de 28 jours à 11 ans (GvHDa) et de 6 mois à 11 ans (GvHDc) ;
- des résultats des études en ouvert (REACH 4 et REACH 5), de phase I/II et II, non comparatives réalisées chez les patients pédiatriques ayant évalué le taux de réponse globale ;
- des données de tolérance disponibles (étude REACH 4 et REACH 5) suggérant un profil de sécurité chez les patients pédiatriques similaire à celui observé chez les patients adultes ;
- les données de modélisation pharmacocinétique étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population de moins de 2 ans ;
- du besoin médical insuffisamment couvert notamment grâce à sa formulation liquide adaptée à la pédiatrie ;

et malgré :

- un schéma non comparatif des études pédiatriques ne permettant qu'une estimation non causale de l'effet de JAKAVI (ruxolitinib) +/- association avec d'autres traitements à même visée thérapeutique et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ; de plus, ce schéma de l'étude autorisant l'administration de traitements prophylactiques et de traitements systémiques de la GvHD en ajout du ruxolitinib ne permet pas d'isoler l'effet de JAKAVI (ruxolitinib) seul. Conformément au RCP, rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration : JAKAVI peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICNs) » ;
- la réalisation de ces études en ouvert, ce qui a pu introduire un biais de suivi en particulier pour la mesure des critères subjectifs tels que les critères d'évaluation de réponse se basant sur le consensus du *National Institutes of Health* ;
- l'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital ;
- l'absence de données robustes relatives à la qualité de vie des patients dont la portée resterait néanmoins limitée compte tenu du caractère ouvert de l'étude ;
- l'utilisation de différentes formes galéniques (comprimés, gélules, solutions buvables) dans les études cliniques pédiatriques ;
- l'incertitude quant au profil de tolérance sur le long terme dans la population pédiatrique et le risque important de toxicité du développement identifié dans le cadre du PGR ;

– des incertitudes sur la transposabilité des données : aucune donnée clinique n'est disponible pour les patients de moins de 2 ans, du faible nombre d'enfants de moins de 12 ans résistants aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ;

la Commission de la transparence considère que les spécialités JAKAVI 5 mg/mL, solution buvable (ruxolitinib), et JAKAVI 5 mg, comprimé (ruxolitinib), apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients âgés de 28 jours à moins de 12 ans de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques et des patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans atteints la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Chez l'adulte (12 ans et plus)

Pas de progrès par rapport aux présentations en comprimés à 5 et 10 mg de ruxolitinib déjà inscrites : la spécialité JAKAVI 5 mg/ml, solution buvable, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations en comprimés à 5 et 10 mg de ruxolitinib déjà inscrites.

Conformément au RCP, cette présentation peut être utilisée chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés.

Population cible	Au total, chez les patients ayant une GvHD aiguë ou GvHD chronique et qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques, la population cible est estimée de 665 à 1 030 patients.
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.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Rappel des données disponibles chez l'adulte	10
3.2 Données disponibles chez l'enfant	12
3.3 Synthèse des données d'efficacité	13
3.4 Synthèse des données de pharmacocinétique	23
3.5 Qualité de vie	24
3.6 Profil de tolérance	24
3.7 Données d'utilisation	27
3.8 Modification du parcours de soins	31
3.9 Programme d'études	31
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	34
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	34
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	35
5.3 Service Médical Rendu	35
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	38
5.6 Autres recommandations de la Commission	39

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 – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précision	<p>Cette demande a pour objet :</p> <ul style="list-style-type: none">– la demande d'inscription initiale de JAKAVI 5 mg/mL solution buvable sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement :<ul style="list-style-type: none">• des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ;• des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques,– et la demande d'inscription de l'extension d'indication de JAKAVI 5 mg, comprimé sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement :<ul style="list-style-type: none">• des patients âgés de 28 jours à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ;• des patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans atteints la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. <p>Pour rappel, la CT a octroyé à la spécialité JAKAVI 5 mg, comprimés, un 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 systémiques¹. Par ailleurs, le Collège de la HAS lui a octroyé un accès précoce pré-AMM dans cette même indication (décision du 31 mars 2022²).</p> <p>La Collège de la HAS a octroyé à la spécialité JAKAVI 5 mg/mL solution buvable un accès précoce pré-AMM dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (décision du 19 décembre 2024³).</p>
Indications concernées par l'évaluation	<p>Indication d'AMM :</p> <p>« Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) GvHD aiguë</p> <p>Jakavi est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (voir rubrique 5.1).</p>

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 19 octobre 2022 de JAKAVI. Disponible sur : [JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg](#)

² HAS. Avis de la Commission de la transparence de JAKAVI du 23 mars 2022 et décision Collège du 31 mars 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/jakavi_ap33_decision_et_avisdef_ct.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la transparence de JAKAVI du 11 décembre 2024 et décision Collège du 19 décembre 2024. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/jakavi_ruxolitinib_decision_et_avisct_ap403.pdf

	<p>GvHD chronique</p> <p>Jakavi est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (voir rubrique 5.1). »</p>
<p>DCI (code ATC)</p> <p>Présentations concernées</p>	<p>Ruxolitinib (L01EJ01)</p> <p>JAKAVI 5 mg/mL solution buvable</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre jaune(brun) avec fermeture de sécurité enfant de 60 mL + 2 seringues pour administration orale + adaptateur pour flacon (CIP : 34009 303 084 3 1) <p>JAKAVI 5 mg, comprimé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 273 258 1 6)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</p> <p>Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA S.A.S. (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients âgés de 12 ans et plus : 29/04/2022 – Patients âgés de 28 jours et plus (GvHD aiguë) ou âgés de 6 mois et plus (GvHD chronique) à moins de 12 ans : 13/01/2025 <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose initiale recommandée de Jakavi dans la GvHD aiguë et chronique est basée sur l'âge et les doses initiales dans la GvHD peuvent être administrées en utilisant soit la forme comprimé pour les patients pouvant avaler des comprimés entiers, soit la forme solution buvable (pour plus de précision, se référer au RCP).</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de protéines kinase (anti-JAK).
Mécanisme d'action	Inhibition de la voie de signalisation JAK/STAT.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : JAKAVI (ruxolitinib) est pris en charge dans l'indication de l'AMM (GvHD aiguë et chronique) chez les moins de 12 ans en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Italie et uniquement dans la GvHD aiguë au Royaume-Uni et aux Pays-Bas.</p> <p>JAKAVI (ruxolitinib) ne dispose pas d'AMM aux Etats-Unis chez les patients de moins de 12 ans.</p>
Autres indications de l'AMM	JAKAVI (ruxolitinib) est également indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez et la

	maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon chez les plus de 12 ans (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	<p>Les spécialités JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, comprimés, disposent d'une AMM dans une indication similaire chez l'adulte à savoir : « traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ». La CT a évalué JAKAVI (ruxolitinib) dans cette indication et lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau IV (avis du 19/10/2022¹).</p> <p>La spécialité JAKAVI 5 mg/mL est actuellement en accès précoce post-AMM dans l'indication suivante : « JAKAVI est indiqué dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. »⁴</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 11 juin 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

On distingue deux formes principales de GvHD : aiguë et chronique. Historiquement, ces deux formes de GvHD ont été distinguées selon leur délai de survenue : la GvHD aiguë survenant dans les 100 jours suivant la greffe, et la GvHD chronique au-delà. Toutefois, cette distinction selon le délai de survenue est aujourd'hui remise en question, avec la distinction des atteintes histologiques (inflammatoires dans la GvHD aiguë et fibrosante dans la GvHD chronique), l'apparition de symptômes de GvHD aiguë survenant au-delà de 100 jours et la possible coexistence de ces deux formes. La conférence de consensus du NIH a proposé que la distinction de GvHD aiguë ou chronique soit fondée sur le type de manifestations cliniques plutôt que sur le moment de survenue par rapport à la greffe⁵.

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

GvHD aiguë (GvHDA)

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

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence de JAKAVI relatif à l'accès précoce post-AMM. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - JAKAVI \(ruxolitinib\) - Maladie du greffon - pédiatrie](#)

⁵ 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>

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

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

- une progression de la GvHD aiguë après 3-5 jours de traitement ou l'absence d'amélioration après 5-7 jours de traitement.
- l'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes ou la réapparition de symptômes au cours de la décroissance.

Le pronostic des patients atteints d'une GvHD aiguë cortico-résistante 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 symptôme et indépendamment d'un antécédent de GvHDa. Elle se distingue de la GvHDa par des manifestations cliniques qui peuvent atteindre de nombreux organes (peau, phanères, œil, bouche, organes génitaux, tube digestif, foie, poumon, système musculosquelettique, moelle osseuse, système immunitaire). Il s'agit d'une des principales causes de décès tardifs après allogreffe.

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

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

Épidémiologie

En France, 1857 patients ont reçu une allogreffe en 2020⁶. 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 %^{7,8}.

L'incidence de la GvHD chronique est variable, avec des estimations allant de 30 à 50 % des receveurs d'allogreffe⁹. Les patients cortico-résistants ou dépendants représentent 50 % des patients allogreffés¹⁰.

⁶ Ministère des solidarités et de la santé. Plan ministériel pour le prélèvement et la greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques 2022-2026. Disponible en ligne : [plan_2022_2026_prelevementgreffe_csh.pdf \(sante.gouv.fr\)](https://www.solidarites-sante.gouv.fr/plan-2022-2026-prelevementgreffe-csh.pdf)

⁷ Malard F et al. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020

⁸ 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

⁹ Zeiser R, Blazar BR (2017b) Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* 377 (26): 2565-2579.

¹⁰ Magenau J, Runaas L, Reddy P (2016) Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 173 (2): 190-20

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique actuelle des GvHD repose en première intention sur un traitement systémique à base de **méthylprednisone (corticostéroïdes) pour les GVH aiguës de grade II à IV et pour les GVHD chroniques modérées à sévères**¹¹.

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

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

Des traitements médicamenteux sont utilisés en pratique clinique : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, la photophérese extracorporelle (ECP), la transplantation de microbiote fécal, le méthotrexate, la pentostatine, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus ou le vedolizumab¹¹. Compte tenu de l'absence de données comparatives de bon niveau de preuve entre ces différentes options, ces différents traitements ne peuvent pas être positionnés les uns par rapport aux autres.

Chez l'adulte sont, selon les recommandations européennes de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) actualisées en 2024¹¹, le ruxolitinib est recommandé en première intention.

GvHD aiguë (GvHDa)

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
THYMOGLOBULINES (Immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains) Sanofi-Genzyme	Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante	17/01/2007 (Inscription)	Important (ISP : non)	ASMR V dans la prise en charge.

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

Bien que l'ANSM ait conclu que l'efficacité et la sécurité de LEUKOTAC (inolimomab) sont présumées dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante 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

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

cliniquement pertinent dans la mesure où son autorisation d'accès précoce a été refusée (décision HAS du 16 décembre 2021¹²).

→ Traitements non médicamenteux

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

GvHD chronique (GvHDc)

→ Traitements médicamenteux

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

→ Traitements non médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Rappel des données disponibles chez l'adulte

La CT a octroyé un avis favorable au remboursement de JAKAVI (ruxolitinib) 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 systémiques¹.

Pour rappel, « 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)

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

- 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 cortico-résistante

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 (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%). 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). 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 ; IC95% : [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 cortico-résistante

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%, IC95% : 67,5 ; 80,9) que dans le groupe BAT (44,5% ; IC95% : 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 (IC95% : 17,9 ; 31,5) contre 11,0% (n=18/164) (IC95% : 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) »₁.

3.2 Données disponibles chez l'enfant

La demande de remboursement de JAKAVI (ruxolitinib) dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique, qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques repose principalement sur les résultats cliniques chez l'adulte (REACH 2 et REACH 3) ainsi que deux études :

- **REACH 4**, une étude de phase I/II, multicentrique, non comparative, évaluant en ouvert l'efficacité la pharmacocinétique et la tolérance du ruxolitinib ajouté à une dose standard de corticostéroïdes +/- inhibiteur de la calcineurine chez des patients pédiatriques (≥ 28 jours et < 18

ans) atteints de la GvHD aiguë de grade II-IV, naïfs de traitement ou réfractaires aux corticostéroïdes.

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

Pour rappel, les résultats de l'études REACH 4 (analyse finale du 2 février 2023) et ceux de l'étude REACH 5 (analyse intermédiaire du 19/10/2022) ont déjà été analysées par la Commission de la transparence lors de la demande d'accès précoce de JAKAVI 5mg/mL, solution buvable, dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques¹³. A l'occasion de cette demande de remboursement le laboratoire a fourni les données actualisées au cut-off du 26/08/2024 de l'étude REACH 5 (analyse finale).

Ainsi que des études de pharmacocinétique :

- Modèle PBPK (modélisation pharmacocinétique physiologique) : l'objectif est de comparer les relations pharmacocinétiques (efficacité et tolérance) entre les patients adultes et pédiatriques afin d'évaluer et de confirmer la pertinence de la dose pédiatrique, et de conforter l'hypothèse selon laquelle l'efficacité peut être extrapolée des adultes aux patients pédiatriques en comparant l'exposition des adultes.
- "Extrapolation from adult + adolescent GvHD patients to paediatric GvHD patients Report" (Study No. CINC424C2301, CINC424D2301, CINC424F12201, CINC424G12201) : extrapolation des données d'efficacité et de sécurité des adultes et adolescents aux enfants de moins de 2 ans, en utilisant des modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (PBPK).
- "Population pharmacokinetics of ruxolitinib in pediatric patients with treatment naïve or steroid-refractory acute or chronic Graft vs. Host Disease, post alloSCT Modeling Report" (Study No. CINC424C271, CINC424C2301, CINC424D2301, CINC424F12201, CINC424G12201) : étude de la pharmacocinétique du ruxolitinib chez les patients pédiatriques, en comparant les propriétés PK entre les adultes et les enfants pour valider l'adéquation des doses pédiatriques.

3.3 Synthèse des données d'efficacité

3.3.1 Etude REACH 4

Objectif et schéma de l'étude

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

Les patients pouvaient avoir reçu une allogreffe de cellules souches provenant de tout type de donneur. Les patients ne pouvaient pas être atteints de GvHD chronique ou d'une forme de chevauchement du GvHD. La cortico-résistance était définie par l'absence de réponse ou la progression de la GvHD malgré un traitement ≥ 1 mg/kg/jour de prednisone pendant au moins une semaine ou par la

¹³ HAS. Avis de la Commission de la transparence de JAKAVI du 11 décembre 2024. Disponible sur ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/jakavi_ruxolitinib_decision_et_avisct_ap403.pdf

persistance sans amélioration de la GvHDa malgré un traitement par $\geq 0,5$ mg/kg/jour de prednisone pendant au moins 4 semaines.

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

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

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

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

Traitements reçus

L'ensemble des patients a reçu du ruxolitinib, en comprimés de 5 mg ou formulation orale pédiatrique 5 mg/mL, deux fois par jour, selon les posologies déterminées lors de la phase 1 résumées dans le Tableau 2. Il est à noter que la posologie retenue dans le cadre du RCP est la suivante : 8 mg/m² chez les 2-6 ans par l'ANSM.

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

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

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

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

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

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

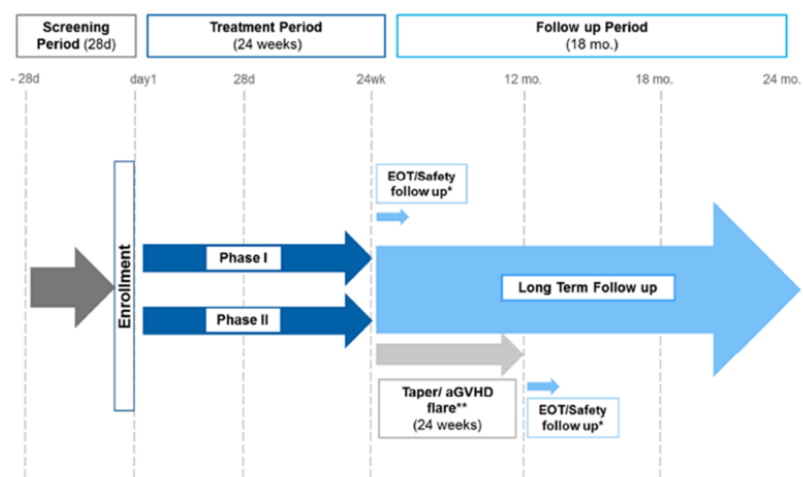


Figure 1 : Schéma d'étude REACH4

Critères de jugement

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

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

Le critère d'évaluation principal de la phase 2 a été :

Taux de réponse globale (TRG) au jour 28 défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), selon les critères définis selon Harris et al 2016¹⁴ (population FAS¹⁵).

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

Les critères de jugements secondaires définis a priori ont été :

- Meilleure réponse globale (MRG) ;
- Durée de la réponse (DDR) ;
- Taux de réponse globale (TRG) maintenue à J56 ;
- Taux de réponse globale (TRG) au jour 14 ;
- Survie sans échec (SSE) ;
- Survie sans événement ;
- Incidence des rechutes / récurrences de tumeurs malignes ;
- Mortalité sans rechute (MSR) ;
- Ajout ou initiation d'un nouveau traitement systémique de la GvHD aiguë ;
- Survie globale (SG) ;

¹⁴ Harris AC et al. (2016) International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GvHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant 22 (1): 4-10.

¹⁵ La population FAS constitue de l'ensemble des patients auxquels le traitement de l'étude a été attribué et qui ont reçu au moins une dose de ce traitement.

- Dose cumulée des corticostéroïdes jusqu'au jour 56 ;
- Incidence de la GvHD chronique ;
- Echec de la greffe évaluée par le chimérisme des cellules du donneur.

Population de l'étude

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

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

Il est à noter que seuls les patients des groupes 2 et 3 (n=27) correspondent à une partie périmètre d'indication revendiqué par le laboratoire (enfants entre 2 et 12 ans). Aucune inclusion n'a été réalisée dans le groupe 4, car la taille totale de l'échantillon de 45 patients a été atteinte avant la disponibilité des données pharmacocinétiques pour sélectionner la dose et permettre le recrutement de ces patients âgés de moins de 2 ans.

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

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

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

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

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

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

Traitements antérieurs et concomitants

Dans l'ensemble des groupes d'âges, 39 patients (87 %) ont reçu une prophylaxie de la GvHD aiguë qui a commencé et s'est terminée avant la date de début du traitement de l'étude et 12 patients (27 %) ont reçu une prophylaxie de la GvHD aiguë au début ou après le début du traitement de l'étude. Les traitements les plus fréquents pour la prophylaxie de la GvHD aiguë administrés pendant la période de

traitement étaient la ciclosporine (19 patients ; 42 %), le tacrolimus (10 patients ; 22 %) et le méthotrexate (9 patients ; 20 %).

Quarante-deux patients (93 %) ont reçu une corticothérapie systémique avant le début du traitement, avec une exposition médiane de 14 jours.

Au total, 40 patients (89 %) ont reçu une administration concomitante d'ICN. De plus, 12 patients (27 %) ont reçu un traitement systémique supplémentaire contre la GvHD aiguë après le début du traitement à l'étude, dont 3 sujets (7 %) qui recevaient des inhibiteurs de l'interleukine et 7 patients (16 %) qui recevaient des immunosuppresseurs sélectifs tels que le mycophénolate mofétil, l'abatacept, l'ATG et le sirolimus. De plus, 12 patients (27 %) ont reçu un traitement prophylactique contre la GvHD aiguë à la date de début du traitement à l'étude ou après.

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

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

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

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

	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg/m ² × 2/j N = 12	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m ² × 2/j N = 15	Total (≥ 2 ans - < 18 ans) N=45
Taux de réponse globale (TRG : RC+RP), n (%)	10 (83,3)	13 (86,7)	38 (84,4)
IC90%	[66,1 ; 99,6]	[72,1 ; 99,7]	[83,7 ; 98,2]
Répondeurs			
Réponse complète, n (%)	4 (33,3)	10 (66,7)	22 (48,9)
Réponse partielle, n (%)	6 (50,0)	3 (20,0)	16 (35,6)
Non répondeurs			
Absence de réponse	0	1 (6,7)	2 (4,4)
Réponse mixte, n (%)	0	0	0
Progression de la maladie, n (%)	0	1 (6,7)	1 (2,2)
Inconnue	2 (16,7)	0	4 (8,9)
– Décès, n (%)	0	0	0
– Arrêt précoce, n (%)	2 (16,7)	0	4 (8,9)

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

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

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

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

Résultats sur les critères de jugement secondaires

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

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

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

- **Le pourcentage de survie sans échec (SSE)** : dans la population FAS, 13 (28,9 %) patients ont eu au moins un événement ou un événement concurrent ; 5 (11,1 %) et 27 (60,0 %) ont été censurés.
- **Le pourcentage mortalité sans rechute (MSR)** : 6 (13,3 %) patients ont eu un événement et 3 (6,7 %) patients ont eu des événements concurrents (rechute/progression de la maladie hématologique) et 36 (80,0 %) patients ont été censurés.

3.3.2 Etude REACH 5

Objectif et schéma de l'étude

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

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

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

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

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

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

L'étude a débuté le 20/05/2020 (1^{er} patient inclus), l'analyse principal a eu lieu le 19/10/2022. Les résultats présentés sont ceux obtenus au cut-off du 26/08/2024 (analyse finale).

Traitements reçus

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

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

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

Groupe d'âge	Forme pharmaceutique et voie d'administration	Dose par prise	Fréquence
Groupe 1 ≥ 12 ans et < 18 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou la forme buvable 5 mg/mL	10 mg (2 comprimés ou 2 mL de la forme buvable)**	Deux fois par jour
Groupe 2 ≥ 6 ans et < 12 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou la forme buvable 5 mg/mL	5 mg (1 comprimé ou 1 mL de la forme buvable)**	Deux fois par jour

Groupe 3 ≥ 2 ans et < 6 ans	Comprimé 5 mg pour usage oral* ou la forme buvable 5 mg/mL	4 mg/m ² (comprimé si la dose à prendre atteint 5 mg ou la forme buvable)**	Deux fois par jour
Groupe 4 ≥ 28 jours et < 2 ans	Formulation orale pédiatrique 5 mg/mL	X mg/m ² (formulation pédiatrique)** A définir sur la base de la phase I de REACH 4	Deux fois par jour

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

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

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

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

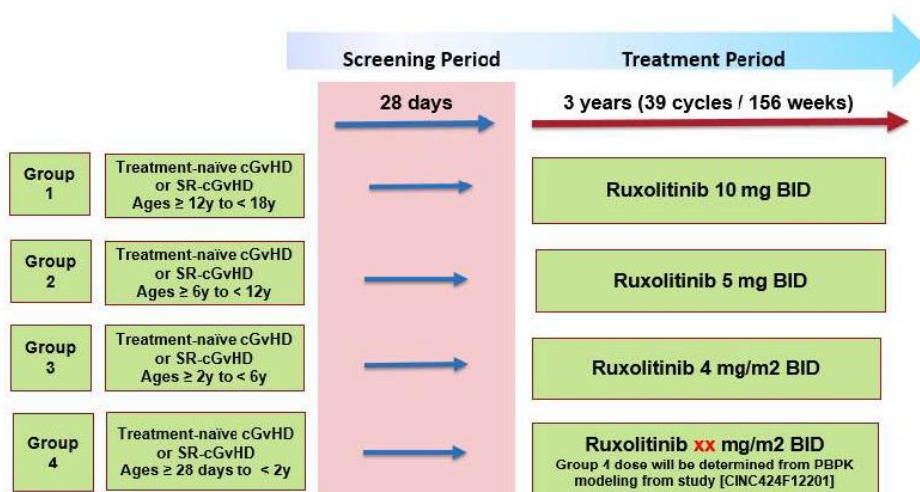


Figure 2 : Schéma de l'étude REACH5

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était :

Taux de réponse globale (TRG) au jour 1 du cycle 7 défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), selon les critères du consensus du *National Institutes of Health*¹⁶ (population FAS).

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

Les critères de jugement secondaires définis a priori étaient :

- Des paramètres pharmacocinétiques ;
- Meilleure réponse globale (MRG) ;

¹⁶ Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al (2015) Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant; 21(6):984-999.

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

Population de l'étude

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

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

Il est à noter que seuls les patients des groupes 2 et 3 (n=23 dans la population d'analyse) correspondent en partie au périmètre d'indication revendiqué par le laboratoire. Aucune inclusion n'a été réalisée dans le groupe 4, car la taille totale de l'échantillon de 45 patients a été atteinte avant la disponibilité des données pharmacocinétiques pour sélectionner la dose et permettre le recrutement de ces patients âgés de moins de 2 ans.

30 patients (67 %) avaient une tumeur maligne sous-jacente motivant la greffe. Au début du traitement de l'étude, la majorité des patients (58 %) étaient atteints de GvHD chronique modéré à sévère réfractaire aux stéroïdes.

A la fin de l'étude, 11 patients (24 %) ont terminé leur traitement et les autres l'ont arrêté prématurément.

Tableau 7 : Population de l'étude REACH 5

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

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

Parmi ces 23 patients âgés de 2 ans à 12 ans de la population d'analyse, 16 étaient réfractaires aux corticostéroïdes. Au total parmi les 23 patients analysés 56,3 % étaient des filles dans le groupe 2 et 71,4 % dans le groupe 3.

Traitements antérieurs et concomitants

Seize patients (36 %) avaient reçu une prophylaxie antérieure pour la cGvHD/SR-cGvHD, le plus souvent des ICN (12 patients, 27 %),

Un total de 31 patients (68,9%) a précédemment reçu un traitement de la GvHD chronique dont les plus fréquents étaient les glucocorticoïdes (62,2%) et les ICN (31 %).

Au total, 93 % (42 patients) ont reçu des corticostéroïdes et plus de la moitié des patients (51 %) ont reçu une administration concomitante d'ICN au cours de l'étude.

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

La proportion de patients en réponse complète au jour 1 du cycle 7 dans les groupes 2 et 3 sont décrits dans le tableau ci-après.

Tableau 8 : Etude REACH 5 – Taux de réponse globale à J28 (critère de jugement principal, population ITT, analyse finale)

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

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

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

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

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

Résultats sur les critères de jugement

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

- **La meilleure réponse globale (MRG) jusqu'au jour 1 du cycle 7 (TRG : RC+RP)** : le nombre de réponses (complètes ou partielles) a été de 13 (81 %) dans le groupe 2 et 6 (86 %) dans le groupe 3.
- **Le taux de réponse globale au jour 1 du cycle 4 (TRG)** : le nombre de réponses (complètes ou partielles) a été de 25 (56 %) dans l'ensemble des groupes, 10 (62 %) dans le groupe 2 et 3 (43 %) dans le groupe 3.
- **Le pourcentage de survie sans échec (SSE)** : dans la population FAS, 19 (42 %) patients ont eu au moins un événement et 26 (58 %) ont été censurés.
- **Le pourcentage survie globale** : 11 (22 %) patients sont décédés et 34 (76 %) ont été censurés.
- **La mortalité sans rechute (MSR)** : 9 (20 %) patients ont présenté un événement et 3 (7 %) patients ont présenté des événements concurrents (rechute/progression de la maladie hématologique) et 33 (73 %) patients ont été censurés.
- **La durée de la réponse¹⁷ au jour 1 du 7^{ème} cycle** : Parmi les 38 répondeurs jusqu'à C7D1, 14 patients (37 %) ont présenté une progression de la GvHD chronique, sont décédés ou ont commencé une nouvelle thérapie systémique.

3.4 Synthèse des données de pharmacocinétique

L'exposition pédiatrique dans la GvHD aiguë et la GvHD chronique est considérée comme similaire à l'exposition de celle de l'adulte.

Conformément au RCP¹⁸ : « Population pédiatrique [...] Comme chez les patients adultes atteints de GvHD, le ruxolitinib était rapidement absorbé après administration orale chez les patients pédiatriques atteints de GvHD. L'administration d'une dose de 5 mg deux fois par jour chez les enfants âgés de 6 à 11 ans a permis d'atteindre une exposition comparable à celle obtenue suite à l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour chez les adolescents et les adultes atteints de GvHD aiguë et chronique, confirmant l'approche d'appariement de l'exposition utilisé dans l'hypothèse d'extrapolation. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de GvHD aiguë et chronique, l'approche d'appariement de l'exposition a suggéré l'administration d'une dose de 8 mg/m² deux fois par jour.

Le ruxolitinib n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique âgés de moins de 2 ans, par conséquent une modélisation qui prend en compte les aspects liés à l'âge chez les patients plus jeunes a été utilisée pour prédire l'exposition chez ces patients, sur la base des données provenant des patients adultes.

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population groupée chez des patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique, la clairance du ruxolitinib diminuait avec la diminution de la SC.

¹⁷ Evalué uniquement chez les répondeurs, temps écoulé depuis la première réponse jusqu'à la progression de la GvHD chronique, le décès ou la date de l'ajout d'une thérapie systémique supplémentaire pour la GvHD chronique

¹⁸ RCP de JAKAVI (ruxolitinib) comprimé et solution buvable. Disponible sur : [Jakavi, INN-ruxolitinib](#)

Après correction de l'effet de la SC, d'autres facteurs démographiques tels que l'âge, le poids corporel et l'indice de masse corporelle n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition au ruxolitinib ».

3.5 Qualité de vie

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

3.6 Profil de tolérance

3.6.1 Données issues des études cliniques

Etude REACH 4

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

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

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

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

- La totalité des patients a présenté au moins 1 EI dont les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) ont été : l'anémie (20 patients, 44 %), suivie de la diminution du nombre de neutrophiles (12 patients, 27 %), la fièvre (10 patients, 22 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'hypertension, la neutropénie et la thrombocytopénie (9 patients chacun, 20 %).
- Les EI de grade > 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) ont été majoritairement d'origine hématologique : l'anémie (17 patients, 38 %), suivie de la diminution du nombre de neutrophiles (10 patients, 22 %), puis la neutropénie et la thrombocytopénie (9 patients chacun, 20 %).
- Le seul EIG ayant été rapporté chez ≥ 5% des patients a été la fièvre (4 patients, 9 %). La majorité des EI graves ont été rapportés chez 1 à 2 patients chacun.

- Au total un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté chez 10 patients (22 %). La majorité des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 à 2 patients chacun. Aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté chez $\geq 5\%$ des patients.
- Au total, 23 patients (51 %) ont nécessité un ajustement ou une interruption de la dose en raison d'EI, parmi lesquels 20 patients (44 %) ont présenté des EI de grade ≥ 3 . La majorité des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 à 2 patients chacun. Les EI ayant nécessité un ajustement ou une interruption de la dose les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 5\%$ des patients) ont été : la diminution du nombre de neutrophiles (8 patients ; 18 %), la neutropénie (5 patients ; 11 %), et la diminution du nombre de leucocytes, l'anémie et la thrombocytopénie (2 patients chacun ; 4 %).
- 9 décès ont été rapportés, soit 20 % des patients dont 1 patient du groupe 3 et 2 patients du groupe 2. Ils sont survenus au-delà de 30 jours après l'arrêt du traitement.

Etude REACH 5

Les résultats présentés sont ceux obtenus au cut-off du 26/08/2024 (analyse finale). L'analyse a été réalisée sur l'ensemble des patients qui ont reçu au moins une dose de traitement. L'exposition médiane était de 13,6 mois dans le groupe 2 et de 15,8 mois dans le groupe 3.

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

Tableau 10 : EI rapportés - analyse du 26/08/2024 - étude REACH-5

	Groupe 2 (≥ 6 ans - < 12 ans) RUX 5 mg \times 2/j N = 16	Groupe 3 (≥ 2 ans - < 6 ans) RUX 4 mg/m ² \times 2/j N = 7	Total (≥ 2 ans - < 18 ans) N=45
Au moins un EI	15 (93,8)	7 (100)	44 (97,8)
EI de grade ≥ 3	9 (56,3)	4 (57,1)	31 (68,9)
EI graves	7 (43,8)	4 (57,1)	26 (57,8)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement par ruxolitinib	1 (6,3)	1 (14,3)	7 (15,6)
EI ayant conduit à une modification ou une réduction de dose du traitement par ruxolitinib	3 (18,8)	1 (14,3)	12 (26,7)
EI ayant conduit au décès	1 (6,3)	1 (14,3)	3 (6,7)

- Parmi les 98 % des patients ont présenté au moins 1 EI dont les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) a été l'anémie (11 patients, 24,4 %).
- De même l'EI de grade > 3 le plus fréquemment rapporté ($\geq 20\%$) a été l'anémie (9 patients, 20 %).
- Aucun EIG n'a été rapporté chez $\geq 5\%$ des patients. Les événements rapportés chez plusieurs patients incluaient fièvre (3 patients, 7 %), : COVID-19, zona, hyponatrémie, faiblesse musculaire et pneumonie (2 patients chacun, 4 %)
- Au total un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté chez 7 patients (16 %). Parmi ces 7 patients, 5 ont fait partie du groupe 1 (âgés de 12 à 18 ans). La totalité des EI ayant

conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 patient chacun. Aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté chez ≥ 5 % des patients.

- Au total de 12 patients (27 %) ont nécessité un ajustement ou une interruption de la dose en raison d'EI, parmi lesquels 11 patients (24 %) ont présenté des EI de grade ≥ 3 . La majorité des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 à 2 patients chacun. Les EI ayant nécessité un ajustement ou une interruption de la dose chez ≥ 5 % des patients) ont été : système sanguin et lymphatique (8 patients ; 18 %), neutropénie (5 patients ; 11 %).
- 11 décès ont été rapportés, soit 24,4 % des patients dont 2 patients du groupe 2 et 1 patient du groupe 3 survenus au cours du traitement ou dans les 30 jours suivant la fin de celui-ci ainsi que 6 patients du groupe 1, 1 patient du groupe 2 et 1 patient dans le groupe 3 survenus au-delà de 30 jours après l'arrêt du traitement.

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

Le résumé des risques du PGR de JAKAVI (ruxolitinib) (16.3 du 7 novembre 2024, applicable depuis le 13 janvier 2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : PGR de JAKAVI (version 16.3 du 7 novembre 2024)

Risques importants identifiés	Infections graves
Risques importants potentiels	Toxicité développementale
Informations manquantes	Données de sécurité à long terme

Ce PGR prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels, à travers les activités de pharmacovigilance de routine. Le plan de pharmacovigilance ne prévoit pas d'activités additionnelles (hormis REACH 5), pas d'étude d'efficacité ou de tolérance post-autorisation.

Les activités de minimisation des risques sont résumées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Plan de Gestion des Risques (PGR version 16.3)

Risque	Détail du risque	Activité de minimisation des risques de routine
Risques importants identifiés	- Serious infections	<ul style="list-style-type: none"> - Routine risk communication - SmPC Section 4.4 and 4.8 - Routine risk minimization activities recommending specific clinical measures: - Patients should be assessed for the risk of developing serious infections. Treatment with ruxolitinib should not be started until active serious infections have resolved.
Risques importants potentiels	- Developmental toxicity	<ul style="list-style-type: none"> - Routine risk communication - SmPC Sections 4.1, 4.2, 4.3, 4.6, 5.3 There are no data from the use of ruxolitinib in pregnant women. - Routine risk minimization activities recommending specific clinical measures: - Women of childbearing potential should use effective contraception during the treatment. Should pregnancy occur during treatment with ruxolitinib, a risk/benefit evaluation must be carried out on an individual basis with careful counselling regarding potential risks to the fetus. Breastfeeding should be discontinued when treatment with ruxolitinib is started.
Informations manquantes	- Long-term safety in pediatric patients (GvHD only)	<ul style="list-style-type: none"> - Routine risk communication - SmPC Section 4.4 and 4.8

Sections du RCP : 4.1 : Indications ; 4.2 : Posologie et mode d'administration ; 4.3 : Contre-indications ; 4.4 : Mises en garde et précautions d'emploi ; 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ; 4.6. Fécondité, grossesse et allaitement ; 4.8 : Effets indésirables ; 5.1 : Propriétés pharmacodynamiques ; 5.2 Propriétés pharmacocinétiques ; 5.3 Données de sécurité préclinique.

3.6.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport actualisé de pharmacovigilance couvrant la période du couvrant la période du 23 février 2023 au 22 février 2024.

Une estimation de l'exposition des patients est calculée sur la base du volume des ventes mondiales en kg de substance active vendue et de la dose journalière recommandée (30 mg). Jusqu'à la date butoir du 22 février 2023, l'exposition cumulée des patients depuis la date de naissance internationale (16 novembre 2011) est estimée à environ 317 838 années de traitement.

L'estimation de l'exposition cumulée en France à fin février 2024 est de 22 684 patients-année (même méthode de calcul).

A la date du 22 février 2024 (date de fin de la période de référence couverte par les PSUR), un total de 57 218 effets indésirables graves et 97 052 effets indésirables non graves ont été rapportés en cumulatif depuis la mise sur le marché du produit (136 435 issus des déclarations spontanées et de la littérature et 17 835 issus de notification sollicitée).

Données de sécurité chez les patients pédiatriques :

Les données de sécurité chez les patients pédiatriques sont considérées comme une information manquante dans le PSUR de JAKAVI. Le Core Data Sheet (CDS) de JAKAVI indique que la sécurité et l'efficacité du ruxolitinib chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Au cours de la période couverte par le rapport, 296 cas pertinents ont été retrouvés concernant l'utilisation du ruxolitinib chez des patients âgés de moins de 18 ans, et 1578 cas en cumulatif, dont 944 chez des patients âgés de moins de 12 ans. Une comparaison du profil de tolérance chez la population âgée de moins de 18 ans en comparaison aux autres groupes d'âges a été effectuée sur la période du PSUR.

L'analyse des données reçues durant la période du PSUR n'a pas révélé de nouvelles informations pertinentes et le profil de sécurité actuel concernant les patients pédiatriques reste inchangé et sera revu au prochain PSUR. Aucune modification du CDS n'a été jugée nécessaire. Ces propositions ont été acceptées par le PRAC.

3.6.4 Données issues du RCP

« La sécurité a été analysée sur un total de 106 patients âgés de 2 à < 18 ans atteints de GvHD : 51 patients (45 patients dans REACH4 et 6 patients dans REACH2) dans les études sur la GvHD aiguë et 55 patients (45 patients dans REACH5 et 10 patients dans REACH3) dans les études sur la GvHD chronique. Le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques ayant reçu un traitement avec ruxolitinib était similaire à celui observé chez les patients adultes ».

3.7 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les données recueillies sur la période du 31 mai 2022 et le 13 février 2024 dans le cadre du PUT-RD de l'accès précoce de Jakavi comprimé, pour 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 réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Effectif

En cumulé, depuis le 31 mai 2022, 127 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement par Jakavi (ruxolitinib) dans le cadre de l'AP. Parmi eux, 123 patients (80 atteints de GvHD aiguë et 43 d'une GvHD chronique) remplissaient les critères d'utilisation du médicament et ont été inclus dans l'AP. Quatre patients n'ont pas été inclus car ils ne correspondaient pas à l'indication de l'AP.

Parmi les 123 patients inclus, 114 (92,7 %) ont été exposés au traitement c'est-à-dire que pour les 9 patients restants aucune commande n'a été reçue à la date du cut-off. Cinq patients (4,1 %), dont un atteint de GvHD aiguë et quatre atteints de GvHD chronique, avaient commencé le traitement avant le démarrage de l'AP ou avant leur inclusion.

Exposition

Au cumul, parmi les 114 patients exposés depuis le début de l'AP, la durée médiane d'exposition au traitement à la date de fin de l'AP était de 6,54 mois avec une durée minimale de 0,1 mois et une durée maximale de 98,8 mois¹⁹. Au total, 31 patients exposés avaient une durée d'exposition supérieure à 12 mois (27,7 %), 27 patients entre 6 et 12 mois (24,1 %) et 25 patients entre 1 et 3 mois (22,3 %).

A la date de fin de l'AP, 70 patients sur les 114 exposés (61,4 %) étaient toujours sous traitement (pas de fiche d'arrêt de traitement complétée).

Au total 44 patients ont arrêté le traitement depuis le début de l'AP, 32 étaient atteints de GvHD aiguë et 12 de GvHD chronique. Sur la fiche d'arrêt de traitement, plusieurs motifs d'arrêt pouvaient être indiqués. Pour 17 patients (38,6%), l'arrêt était dû à un décès : lié à la progression de la maladie pour 13 patients et à d'autres motifs pour les 4 patients restants (choc septique, altération de l'état général et choc septique, maladie veino-occlusive et défaillance neurologique dans un contexte de multiples complications post-allogreffe). Pour 8 patients (18,2 %) il s'agissait d'une fin de traitement telle que définie dans le RCP. Pour 6 patients (13,6 %) il s'agissait d'un effet thérapeutique non satisfaisant. Pour 3 patients (6,8 %), il s'agissait d'une progression de la maladie et enfin pour 1 patient il s'agissait d'un EI suspecté d'être lié au traitement et pour un autre il s'agissait du souhait du patient. Enfin, 11 patients (25 %) avaient d'autres raisons : réponse complète, efficacité insuffisante ou pas de motif précisé.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Patients atteints de GvHD aiguë (N = 75)

En cumulé, l'âge médian des patients atteints de GvHD aiguë exposés sur la période de l'Accès Précoce était de 56,17 ans [min 13,4 ans – max 75,2 ans] avec 5 adolescents âgés de 13 à 16 ans et 70 adultes. Ils étaient de sexe masculin pour environ deux tiers d'entre eux (61,3 %). Les patients adultes avaient un poids médian de 68 kg [min 40 kg – max 101 kg] et les adolescents de 55 kg [min 34 kg – max 68 kg].

Patients atteints de GvHD chronique (N = 39)

En cumulé, les patients atteints de GvHD chronique exposés sur la période de l'Accès Précoce étaient tous adultes et avaient un âge médian de 62,42 ans [min 21,5 ans – max 78,3 ans]. Ils étaient de sexe masculin pour les deux tiers d'entre eux (66,7 %) et avaient un poids médian de 66 kg [min 42 kg – max 100 kg].

¹⁹ cette durée exceptionnelle de 98,8 mois correspond à un patient ayant initié le traitement par Jakavi en novembre 2015 dans le cadre d'une GvHD chronique cortico-résistante diagnostiquée en 2013, avant le début de l'AP et ayant poursuivi le traitement en continu depuis lors, jusqu'à être inclus dans l'AP en août 2022

Prescripteurs

Au global, un total de 44 médecins prescripteurs, à 95,5% spécialistes en hématologie, issus de 20 centres hospitaliers ont inclus au moins un patient. La répartition des patients au sein des centres était très hétérogène avec 55% des centres n'ayant inclus qu'un seul patient et un centre ayant inclus à lui seul 53 patients (soit 43,1% de la cohorte de l'Accès Précoce). Le nombre de médecins prescripteurs provenaient principalement de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (11 médecins, 25%), de la région Ile-de-France (10 médecins, 22,7%), et de la région Auvergne-Rhône-Alpes (7 médecins, 15,9%).

Conditions d'utilisation du médicament

Au global sur l'Accès Précoce, 88,6 % des patients exposés avaient une posologie initiale envisagée de 20 mg/jour, 10,5 % des patients avaient une posologie envisagée réduite de 10 mg/jour et 0,9 % (1 patient) avait une posologie envisagée de 15 mg/jour. A l'initiation, sur les 102 données disponibles, 84,3 % des patients (86/102) avaient effectivement initié le traitement à la dose de 20 mg/jour, 1 % (1 patient) à 15 mg/jour et les 14,7 % restants (15/102 patients) à 10 mg/jour.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient l'évaluation des manifestations cliniques, la survie globale et la qualité de vie.

Tableau 13 : Evaluation de la réponse au traitement des patients atteints de GvHD aiguë avec données de suivi

		Sur la période cumulée N=75
Nombre de patients avec au moins une réponse		52
Meilleure réponse au traitement depuis l'inclusion	N	52
	Disparition des manifestations cliniques	20 (38.5%)
	Amélioration des manifestations cliniques	23 (44.2%)
	Stabilisation des manifestations cliniques	7 (13.5%)
	Aggravation des manifestations cliniques	2 (3.8%)
Délai d'obtention de la meilleure réponse au cours du suivi (jours) N		51
	Données manquantes	1
	Moyenne ± ET	37.31 ± 54.33
	IC (95%)	[22.03 ; 52.59]
	Médiane	17.00
	Q1 ; Q3	9.00 ; 47.00
	Min ; Max	0.0 ; 322.0
Durée de la meilleure réponse (mois)	N	51
	Données manquantes	1
	Moyenne ± ET	4.76 ± 4.78
	IC (95%)	[3.42 ; 6.10]
	Médiane	3.15
	Q1 ; Q3	1.35 ; 6.93
	Min ; Max	0.0 ; 19.8

Note : La durée de la meilleure réponse est une variable dérivée définie en mois selon la formule suivante : Durée de la meilleure réponse = [min (Date de cut-off, Date de visite (à la première visite pour laquelle la réponse n'est plus la meilleure réponse)) – Date de la visite (à la première visite pour laquelle la meilleure réponse a été obtenue)] /365.25*12

Note: Une amélioration ou une stabilisation des manifestations cliniques correspondent à une 'réponse partielle', et une disparition correspond à une 'réponse totale'.

Tableau 14 : Evaluation de la réponse au traitement des patients atteints de GvHD chronique avec données de suivi

		Sur la période cumulée N=39
Nombre de patients avec au moins une réponse		35
Meilleure réponse au traitement depuis l'inclusion	N	35
	Disparition des manifestations cliniques	12 (34.3%)
	Amélioration des manifestations cliniques	14 (40.0%)
	Stabilisation des manifestations cliniques	7 (20.0%)
	Aggravation des manifestations cliniques	2 (5.7%)
Délai d'obtention de la meilleure réponse au cours du suivi (jours)	N	33
	Données manquantes	2
	Moyenne ± ET	67.30 ± 53.37
	IC (95%)	[48.38 ; 86.23]
	Médiane	62.00
	Q1 ; Q3	33.00 ; 85.00
	Min ; Max	11.0 ; 301.0
Durée de la meilleure réponse (mois)	N	33
	Données manquantes	2
	Moyenne ± ET	5.73 ± 5.10
	IC (95%)	[3.92 ; 7.54]
	Médiane	5.06
	Q1 ; Q3	0.85 ; 9.66
	Min ; Max	0.0 ; 17.2

Note : La durée de la meilleure réponse est une variable dérivée définie en mois selon la formule suivante : $\text{Durée de la meilleure réponse} = \frac{[\text{min}(\text{Date de cut-off}, \text{Date de visite (à la première visite pour laquelle la réponse n'est plus la meilleure réponse)}) - \text{Date de la visite (à la première visite pour laquelle la meilleure réponse a été obtenue)}]}{365.25 \times 12}$

Concernant la survie globale, 17 patients sont décédés dont 12 sur la période de ce rapport final. Parmi ces 17 patients, 13 étaient atteints de GvHD aiguë et 4 de GvHD chronique. La majorité des décès était liés à la progression de la maladie (chez 9 patients atteints de GvHD aiguë et 4 patients atteints de GvHD chronique) et les 4 restants étaient liés à d'autres motifs : choc septique, altération de l'état général et choc septique, maladie veino-occlusive et défaillance neurologique dans un contexte de multiples complications post-allogreffe. Aucun décès n'a été considéré relié au traitement par Jakavi par les médecins prescripteurs.

Le questionnaire d'échelle modifiée de Lee sur les symptômes (MMLSC) évaluait 7 paramètres (peau, yeux et bouche, respiration, alimentation et digestion, muscles et articulations, énergie, mental et émotionnel). Chaque paramètre était évalué par plusieurs questions avec une échelle allant de 0 (ce problème ne s'est pas présenté) à 4 (très intense). Seuls 3 questionnaires de qualité de vie ont été reçus depuis le début de l'Accès Précoce sur un total de 396 questionnaires attendus (0,8%), les résultats ne sont pas interprétables.

Profil de tolérance

Un accès précoce (AP pré-AMM puis AP post-AMM) a été mené par Novartis Pharma S.A.S. en France entre le 31 mai 2022 et le 13 février 2024 avec Jakavi comprimé, pour 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 réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

En cumulé, 123 patients (80 atteints de GvHD aiguë et 43 d'une GvHD chronique) ont été inclus, dont 114 (92,7%) qui ont été exposés au traitement (pour les 9 patients restants aucune commande n'a été reçue). Au cours de l'accès précoce, 5 patients âgés de 12 à 18 ans ont été inclus.

Sur toute la période de l'AP, 15 cas de pharmacovigilance considérés reliés au Jakavi, dont 12 graves concernant 15 patients (13,2% des 114 patients exposés) ont été rapportés, correspondant à 21 effets indésirables. Les EI graves et/ou inattendus remontés sont une insuffisance cardiaque congestive, une thrombose de l'artère mésentérique, une cystite hémorragique, un infarctus rénal, 2 agranulocytoses et 3 thrombopénies, une neuropathie optique, une embolie pulmonaire, une thrombose aortique, un choc septique, une infection au virus BK et un gonflement du visage (ainsi que deux événements non spécifiés non graves). Deux cas ont eu une évolution fatale.

3.8 Modification du parcours de soins

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

3.9 Programme d'études

Dans l'indication évaluée

Aucune nouvelle étude clinique interventionnelle n'est prévue par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de cette demande.

4. Discussion

Pour rappel, la CT a octroyé un avis favorable au remboursement de JAKAVI (ruxolitinib) 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 systémiques¹.

Cette évaluation reposait essentiellement sur les données issues de deux études cliniques 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), qui a démontré la supériorité du ruxolitinib sur le taux de réponse globale maintenu à 28 jours (critère de jugement principal), avec un taux significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib (39,6 %) que dans le groupe BAT (best available therapy) (21,9 %) (OR : 2,38 ; IC95% : [1,43-3,94], p = 0,0005)
- Une étude chez les patients atteints de GvHD chronique modérée à sévère (REACH 3), qui a démontré une supériorité sur le taux de réponse globale à 24 semaines (critère de jugement principal) dans le groupe ruxolitinib (49,7 %) versus le groupe BAT (25,6%) avec un *odd ratio* de 2,99 (IC 95% : 1,86-4,80 ; p<0,0001). A noter que les taux de réponse complète étaient bas : 6,7 % dans le groupe ruxolitinib *versus* 3,0 % dans le groupe BAT. Chez les adolescents, des réponses ont été observées au jour 1 du cycle 7 chez 3/4 des patients adolescents (tous avaient une RP) dans le groupe ruxolitinib et chez 2/8 des patients adolescents (tous avaient une RP) dans le groupe BAT.

La demande d'extension d'indication de JAKAVI (ruxolitinib) chez les enfants âgés de 28 jours à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques et chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques, repose principalement sur :

- Les deux études de phase III menées chez l'adulte (REACH2 & REACH 3) ;
- Une étude de phase I/II chez des patients atteints de GvHD aiguë de grade II à IV (REACH 4) ;
- Une étude de phase II non comparative chez des patients atteints de GvHD chronique modérée à sévère (REACH 5) ;
- Des études de modélisation pharmacocinétique.

Données de pharmacocinétique

L'exposition pédiatrique dans la GvHD aiguë et la GvHD chronique est considérée comme similaire à l'exposition de celle de l'adulte.

Conformément au RCP²⁰ : « Population pédiatrique [...] Comme chez les patients adultes atteints de GvHD, le ruxolitinib était rapidement absorbé après administration orale chez les patients pédiatriques atteints de GvHD. L'administration d'une dose de 5 mg deux fois par jour chez les enfants âgés de 6 à 11 ans a permis d'atteindre une exposition comparable à celle obtenue suite à l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour chez les adolescents et les adultes atteints de GvHD aiguë et chronique, confirmant l'approche d'appariement de l'exposition utilisé dans l'hypothèse d'extrapolation. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de GvHD aiguë et chronique, l'approche d'appariement de l'exposition a suggéré l'administration d'une dose de 8 mg/m² deux fois par jour.

Le ruxolitinib n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique âgés de moins de 2 ans, par conséquent une modélisation qui prend en compte les aspects liés à l'âge chez les patients plus jeunes a été utilisée pour prédire l'exposition chez ces patients, sur la base des données provenant des patients adultes.

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population groupée chez des patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique, la clairance du ruxolitinib diminuait avec la diminution de la SC. Après correction de l'effet de la SC, d'autres facteurs démographiques tels que l'âge, le poids corporel et l'indice de masse corporelle n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition au ruxolitinib ».

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

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

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

Il a été observé un taux de réponse globale à J28 (critère de jugement principal) de 84,4 % (n=37 ; IC90% [72,8 ; 92,5]) dans la population globale de l'étude. Dans les groupes 2 et 3 correspondants aux groupes d'âge concernés par l'indication revendiquée, la proportion de patients en réponse globale à J28 a été respectivement de 83,3 % (n=12 ; IC_{90%} [66,1 ; 99,6]) et 86,7% (n=15 ; IC90% [72,1 ; 99,7]).

²⁰ RCP de JAKAVI (ruxolitinib) comprimé et solution buvable. Disponible sur : [Jakavi, INN-ruxolitinib](#)

Données d'efficacité chez les patients atteints de GvHD chronique

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

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

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

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

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

→ Validité interne

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- les études ont inclus une population plus large que celle du périmètre de la demande de remboursement : chez les moins de 12 ans, un tiers des patients étaient naïfs de traitement ;
- le schéma non comparatif de ces études ne permet qu'une estimation non causale de l'effet de JAKAVI (ruxolitinib) +/- association avec d'autres traitements à même visée thérapeutique et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ;
- de plus, le schéma de l'étude autorisant l'administration de traitements prophylactiques et de traitements systémiques de la GvHD en ajout du ruxolitinib ne permet pas d'isoler l'effet de JAKAVI (ruxolitinib) seul. Conformément au RCP, rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration : Jakavi peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICNs) » ;
- les études ont été réalisées en ouvert, ce qui a pu introduire un biais de suivi en particulier pour la mesure des critères subjectifs tels que les critères d'évaluation de réponse se basant sur le consensus du *National Institutes of Health* ;
- l'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital ;
- l'absence de données robustes relatives à la qualité de vie des patients dont la portée resterait néanmoins limitée compte tenu du caractère ouvert de l'étude ;
- l'utilisation de différentes formes galéniques (comprimés, gélules, solutions buvables) dans les études cliniques ;
- aucune étude formelle d'équivalence biologique n'a été réalisée entre les différentes formulations. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les différentes formulations sont limitées et ne permettent pas de comparaison fiable entre le comprimé déjà approuvé et la solution buvable proposée ;
- concernant le modèle pharmacocinétique, selon l'EPAR, l'incertitude concernant l'exposition prévue par le modèle est élevée et ne peut être vérifiée dans la tranche d'âge concernée²¹.

²¹ EMA. Assessment Report of Jakavi du 14 novembre 2024. Procedure No. EMEA/H/C/002464/X/0070/G. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/variation-report/jakavi-x-70-g-ar-en.pdf>

→ Validité externe

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

- du faible nombre d'enfants de moins de 12 ans et résistants aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ;
- aucune donnée clinique n'est disponible pour les patients de moins de 2 ans,
- la posologie chez les enfants de 2 à 6 ans ($4 \text{ mg/m}^2 \times 2/\text{j}$) utilisée dans les études REACH 4 et REACH 5 n'est pas celle retenue par l'AMM ($8 \text{ mg/m}^2 \times 2/\text{j}$) ;
- du nombre important de patients ayant une forme galénique différente (comprimé) de celle de la spécialité évaluée (solution buvable) ;
- des effets indésirables hématologiques liés au mécanisme d'action du ruxolitinib ne permettent pas son administration chez tous les patients atteints d'une GvHD aiguë cortico-résistante.

Cependant, pour rappel, sur la base des études REACH 2 et REACH 3, la Commission de la transparence avait rendu un avis favorable au remboursement de JAKAVI (ruxolitinib) en comprimé dans la même indication chez l'adulte et a attribué une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique²².

Il est à noter que le profil de tolérance chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë et chronique est similaire à celui observé chez les patients adultes. En effet, celui-ci est principalement caractérisé par des cytopénies et des infections. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans les études sur la GvHD pédiatrique avec le traitement par ruxolitinib.

Toutefois, un risque important de toxicité du développement a été identifié et la tolérance à plus long terme sera évaluée de manière plus approfondie dans le cadre du PGR. Il convient de rappeler que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. En cas de grossesse sous ruxolitinib, une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit être réalisée, accompagnée d'un suivi attentif des risques potentiels pour le fœtus. L'allaitement doit être interrompu dès l'instauration du traitement par ruxolitinib.

Aucune nouvelle étude clinique interventionnelle n'est prévue par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de cette demande. La Commission regrette l'absence de données cliniques chez le nourrisson

Compte tenu des données de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré mais tenant compte de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, JAKAVI (ruxolitinib) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

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

La prise en charge thérapeutique actuelle des GvHD repose en première intention sur un traitement systémique à base de méthylprednisone (corticostéroïdes) pour les GVH aiguës de grade II à IV et pour les GVHD chroniques modérées à sévères¹¹.

²² HAS. Avis de la Commission de la transparence de JAKAVI du 19 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19870_JAKAVI_PIC_EI_AvisDef_CT19870.pdf

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

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

Des traitements médicamenteux sont utilisés en pratique clinique : l'alemtuzumab, l'alpha-1 antitrypsine, le basiliximab, les thérapies cellulaires, le daclizumab, la photophérèse extracorporelle (ECP), la transplantation de microbiote fécal, le méthotrexate, la pentostatine, les inhibiteurs de JAK (dont le ruxolitinib), le mycophénolate mofétil, le sérum anti-thymocyte, le sirolimus ou le vedolizumab. Compte tenu de l'absence de donnée comparative de bon niveau de preuve entre ces différentes options, ces différents traitements ne peuvent pas être positionnés les uns par rapport aux autres.

Il est à noter, selon recommandations européennes de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) actualisées en 2024¹¹ le ruxolitinib est recommandé en première intention en 2^{ème} ligne de traitement.

→ Dans le périmètre du remboursement :

La spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est un traitement de 2^{ème} ligne dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ainsi que des patients âgés de 6 mois et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique et représente un traitement de première intention chez les patients qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Conformément au RCP, JAKAVI (ruxolitinib) peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICNs).

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

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 les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

Chez l'adulte et l'adolescent (>12 ans)

- 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 5.2).

- JAKAVI (ruxolitinib) est un traitement de 2^{ème} ligne de la GvHD aiguë ou chronique chez les patients atteints de GvHD aiguë ou chronique et représente un traitement de première intention chez les patients résistants ou dépendants aux corticostéroïdes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité des maladies concernées et sa faible incidence,
- 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,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie,
 - une absence d'impact attendu sur le parcours de soins,

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

Chez les enfants (moins de 12 ans)

- 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 5.2).
- JAKAVI (ruxolitinib) est un traitement de 2^{ème} ligne de la GvHD aiguë ou chronique chez les patients atteints de GvHD aiguë ou chronique et représente un traitement de première intention chez les patients résistants ou dépendants aux corticostéroïdes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité des maladies concernées et sa faible incidence,
- 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,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie,
 - de l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins avec la nouvelle forme galénique sous forme de solution de solution buvable adaptée pour une utilisation en pédiatrie,

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) 5 mg/mL en solution buvable et JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg, comprimé, 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 dans la maladie du greffon contre l'hôte aigue et chronique et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez l'adulte et l'adolescent (>12 ans)

La spécialité JAKAVI 5 mg/ml, solution buvable, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations en comprimés à 5 et 10 mg de ruxolitinib déjà inscrites.

Conformément au RCP, cette présentation peut être utilisée chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés.

Chez l'enfant (moins de 12 ans)

Compte tenu :

- de la simplicité de son administration par sa forme en comprimés et solution buvable (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire et pour une forme adaptée chez le jeune enfant ;
- des données disponibles chez l'adulte 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 GvHD aiguë cortico-résistante de grade II-IV (étude REACH 2) ;
 - des données d'efficacité issues d'une étude de phase III, comparative, randomisée, 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 âgés de plus de 12 ans atteints d'une GvHD chronique modérée à sévère réfractaire ou dépendante aux corticoïdes (étude REACH 3) ;
- des données de pharmacocinétique étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à celle pédiatrique âgée de 28 jours à 11 ans (GvHDa) et de 6 mois à 11 ans (GvHDc) ;
- des résultats des études en ouvert (REACH 4 et REACH 5), de phase I/II et II, non comparatives réalisées chez les patients pédiatriques ayant évalué le taux de réponse globale ;
- des données de tolérance disponibles (étude REACH 4 et REACH 5) suggérant un profil de sécurité chez les patients pédiatriques similaire à celui observé chez les patients adultes ;
- les données de modélisation pharmacocinétique étayant la présomption d'une transposabilité des résultats de la population âgée de 12 ans et plus à la population de moins de 2 ans ;
- du besoin médical insuffisamment couvert notamment grâce à sa formulation liquide adaptée à la pédiatrie ;

et malgré :

- un schéma non comparatif des études pédiatriques ne permettant qu'une estimation non causale de l'effet de JAKAVI (ruxolitinib) +/- association avec d'autres traitements à même visée thérapeutique et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ; de plus, ce schéma de l'étude autorisant l'administration de traitements prophylactiques et de traitements systémiques de la GvHD en ajout du ruxolitinib ne permet pas d'isoler l'effet de JAKAVI (ruxolitinib) seul. Conformément au RCP, rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration : JAKAVI peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICNs) » ;
- la réalisation de ces études en ouvert, ce qui a pu introduire un biais de suivi en particulier pour la mesure des critères subjectifs tels que les critères d'évaluation de réponse se basant sur le consensus du *National Institutes of Health* ;
- l'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital ;
- l'absence de données robustes relatives à la qualité de vie des patients dont la portée resterait néanmoins limitée compte tenu du caractère ouvert de l'étude ;
- l'utilisation de différentes formes galéniques (comprimés, gélules, solutions buvables) dans les études cliniques pédiatriques ;
- l'incertitude quant au profil de tolérance sur le long terme dans la population pédiatrique et le risque important de toxicité du développement identifié dans le cadre du PGR ;
- des incertitudes sur la transposabilité des données : aucune donnée clinique n'est disponible pour les patients de moins de 2 ans, du faible nombre d'enfants de moins de 12 ans résistants aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques ;

la Commission de la transparence considère que les spécialités JAKAVI 5 mg/mL, solution buvable (ruxolitinib), et JAKAVI 5 mg, comprimé (ruxolitinib), apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients âgés de 28 jours à moins de 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques et des patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans atteints la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

5.5 Population cible

La population cible de JAKAVI (ruxolitinib) correspond aux patients ayant une GvHD aiguë ou GvHD chronique et qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Chez l'adulte et l'adolescent (>12 ans)

Les données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission de la transparence issues de l'avis de JAVAKI du 22 octobre 2022¹. La population cible de JAKAVI (ruxolitinib) dans cette population est estimée entre 600 à 930 patients.

Chez l'enfant âgés de moins de 12 ans

En France, 320 patients pédiatriques ont reçu une allogreffe en 2023²³. En se basant sur les données de l'INSEE^{24,25}, environ 63 % des enfants ont moins de 12 ans, soit une estimation de 202 patients allogreffés de moins de 12 ans.

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 %^{26,27}. Le nombre de patients atteints d'une GvHD aiguë résistante ou dépendante aux corticoïdes serait alors compris entre 35 et 50 patients par an.

L'incidence de la GvHD chronique est variable, avec des estimations allant de 30 à 50 % des receveurs d'allogreffe²⁸. Les patients cortico-résistants ou dépendants représentent 50 % des patients allogreffés²⁹. Le nombre de patients atteints d'une GvHD chronique résistante ou dépendante aux corticoïdes serait alors compris entre 30 et 50 patients par an.

La population cible de JAKAVI (ruxolitinib) chez les enfants âgés de moins de 12 ans 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 correspond à 65 à 100 patients.

Au total, chez les patients ayant une GvHD aiguë ou GvHD chronique et qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques, la population cible est estimée de 665 à 1 030 patients.

5.6 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 10 mg, 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 aigüe et chronique chez les patients âgés de moins de 12 ans (cf. RCP), seules les présentations en 5 mg en comprimés et 5 mg/mL en solution buvable sont concernées par l'indication faisant objet du présent avis.

Conformément au RCP, les doses initiales dans la GvHD peuvent être administrées en utilisant soit la forme comprimé pour les patients pouvant avaler des comprimés entiers, soit la forme solution buvable.

²³ Rapport médical et scientifique de l'agence de biomédecine (2022). Activité nationale de greffe de CSH. Disponible sur : Le rapport médical et scientifique 2022 est en ligne - Agence de la biomédecine

²⁴ Population par sexe et groupe d'âges | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>. Consulté le 04 février 2025.

²⁵ Pyramide des âges | Insee. Disponible sur : [Pyramide des âges au 1er janvier 2025 | France entière](#)

²⁶ Malard F et al. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020

²⁷ 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

²⁸ Zeiser R, Blazar BR (2017b) Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* 377 (26): 2565-2579

²⁹ Magenau J, Runaas L, Reddy P (2016) Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 173 (2): 190-20

→ **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.

JAKAVI 5 mg/mL et 5 mg, 25 juin 2025

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