

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JAKAVI (ruxolitinib), inhibiteur de tyrosine kinase

Progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la myélofibrose primitive ou secondaire

L'essentiel

- ▶ JAKAVI a l'AMM dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive ou secondaire à une maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou à une thrombocytémie essentielle.
- ▶ Il ne doit être proposé qu'aux seuls patients symptomatiques, notamment en cas de splénomégalie importante et réfractaire. Ce médicament s'adresse aux sujets ne pouvant pas recevoir de greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ Il a démontré son efficacité sur la réduction du volume splénique et sur la symptomatologie qui en découle, chez ces patients non éligibles à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ L'accroissement des besoins transfusionnels qu'il peut entraîner doit être pris en compte.

Stratégie thérapeutique

- Le seule option curative actuelle de la myélofibrose est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Mais pour la majorité des patients, en raison de leur âge avancé, de l'absence de donneur compatible et/ou de pathologies concomitantes, l'allogreffe n'est pas une option envisageable du fait de la lourdeur du conditionnement myéloablatif nécessairement associé.
- Le traitement médicamenteux vise à améliorer les symptômes (soit constitutionnels, soit directement associés à la splénomégalie) et/ou à corriger les anomalies de l'hématopoïèse. Il fait appel notamment aux corticoïdes, à l'hydroxyurée, au thalidomide et aux agents stimulant l'érythropoïèse.
- La splénectomie est envisagée en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénie (hypersplénisme), après échec des traitements médicamenteux.
- La radiothérapie splénique est efficace dans les formes sans hématopoïèse extra-médullaire hépatosplénique, mais a un impact limité sur le contrôle de la symptomatologie liée à la splénomégalie et à l'hépatomégalie.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
JAKAVI constitue la première thérapie ciblée de la voie JAK/STAT, dont la dérégulation participe à la myélofibrose. Il doit être proposé aux seuls patients symptomatiques, notamment en cas de splénomégalie importante et réfractaire. L'accroissement des besoins transfusionnels qu'il peut entraîner doit être pris en compte.

Données cliniques

Les données d'efficacité et de tolérance du ruxolitinib (30 mg ou 40 mg/j par voie orale) sont issues de deux études randomisées réalisées chez des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou à une thrombocytémie essentielle : l'une (COMFORT I) en double aveugle *versus* placebo chez des patients réfractaires ou non candidats au meilleur traitement disponible et l'autre (COMFORT II) en ouvert *versus* meilleur traitement disponible (MTD). Ces études ont inclus un total de 528 patients.

- La réduction du volume de la rate ≥ 35 % à 24 semaines (critère principal dans l'étude COMFORT I et secondaire dans COMFORT II) a été observée chez environ un tiers des patients traités par ruxolitinib (31,9 % dans COMFORT I et 41,9 % dans COMFORT II), alors que dans les groupes comparateurs, ce critère était observé chez 0,7 % des patients avec placebo et chez 0 % avec MTD.

- Dans l'essai COMFORT I, les patients JAK2 positifs (critère pronostique négatif) étaient 72,9 % et 79,9 % respectivement dans les groupes ruxolitinib et placebo. La réduction moyenne de cette mutation à la semaine 24 a été plus importante avec ruxolitinib qu'avec placebo (-10,9 % vs + 3,5 % ; p = 0,02).
- Toujours dans l'essai COMFORT I, le pourcentage de patients ayant eu une réduction ≥ 50 % du score total de symptômes a été plus élevé dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe placebo (45,9 % vs 5,3 %). Les scores de qualité de vie ont été en faveur du ruxolitinib à l'exception du score cognitif, non différent entre les deux groupes.
- La survie globale n'a pas différé entre ruxolitinib et placebo (8,4 % vs 15,6 %), ni entre ruxolitinib et MTD (4 % vs 5 %). La survie sans progression, évaluée dans l'essai COMFORT II, n'a pas été différente entre ruxolitinib et MTD.
- Le recul dans le temps sur les données disponibles est limité. Néanmoins, les principaux effets indésirables du ruxolitinib observés dans l'essai COMFORT I ont été hématologiques (anémie grade 3 ou 4 : 45,2 % avec ruxolitinib *versus* 19,2 % avec placebo ; thrombopénie : 12,9 % *versus* 1,3 %).
Le besoin en culots érythrocytaire a été plus élevé avec ruxolitinib qu'avec placebo (60,6 % vs 37,7 %) ou MTD (53,4 % vs 41,1 %).

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JAKAVI est important.
- Compte tenu d'une efficacité établie sur la réduction du volume splénique et de la symptomatologie qui en découle, la Commission considère que JAKAVI apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

