

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 22 juin 2016

ruxolitinib

JAKAVI 5 mg, comprimé

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 273 258 1 6)

JAKAVI 10 mg, comprimé

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 300 024 5 2)

JAKAVI 15 mg, comprimé

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 273 260 6 6)

JAKAVI 20 mg, comprimé

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 273 262 9 5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	L01XE18 (inhibiteurs de protéine kinase)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Jakavi est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle. »

SMR	Reste important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la précédente appréciation de la Commission, à savoir 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 une thrombocytémie essentielle.
Place dans la stratégie thérapeutique	JAKAVI constitue la première thérapie ciblée de la voie JAK/STAT dont la dérégulation participe à la myélofibrose. Son efficacité dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, a été établie sur la réduction du volume splénique et sur la symptomatologie qui en découle. 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23/08/2012 (procédure centralisée) Rectificatif du 11/03/2015 (extension d'indication dans le traitement de la maladie de Vaquez)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres Antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine kinase L01XE18 ruxolitinib

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de nouvelles données de suivi des études précédemment évaluées par la Commission de la transparence (CT) lors de l'inscription de JAKAVI **dans l'indication traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose** (09/01/2013), à la demande de la Commission

Dans son avis d'inscription de JAKAVI du 9 janvier 2013, la Commission avait demandé à être destinataire des résultats des phases d'extension des études INCB 18424-351 (COMFORT I) et INC424A2352 (COMFORT II) qui incluaient des données sur les critères d'évaluation corrélés au temps (survie globale, survie sans progression, survie sans leucémie).

Dans cette indication, la CT avait considéré que le SMR de JAKAVI était important et qu'il apportait une ASMR modérée dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Myélofibrose (MF)

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

Maladie de Vaquez (*polycythemia vera*, PV)

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

04 POSOLOGIE

« Dose initiale

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la myélofibrose est de 15 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³ et de 20 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 200 000/mm³. La dose initiale recommandée de Jakavi dans la maladie de Vaquez est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale.

Il n'existe que des données limitées pour recommander une dose initiale chez les patients dont le taux de plaquettes est compris entre 50 000/mm³ et ≤ 100 000/mm³. La dose initiale maximale recommandée chez ces patients est de 5 mg deux fois par jour et les modifications posologiques doivent être faites avec prudence.

Modifications de la dose

La dose peut être modifiée en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Le traitement doit être interrompu lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³ ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm³. Après récupération des taux de plaquettes et de neutrophiles au-dessus de ces seuils, le traitement peut être repris à la dose de 5 mg deux fois par jour, et la dose augmentée progressivement en surveillant étroitement l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire.

Des diminutions de dose doivent être envisagées si le taux de plaquettes diminue en dessous de 100 000/mm³, afin d'éviter des interruptions du traitement en raison d'une thrombopénie.

Si l'efficacité est considérée comme insuffisante et que les nombres de plaquettes et de neutrophiles sont adéquats, la dose peut être augmentée par paliers de 5 mg deux fois par jour au maximum. La dose initiale ne doit pas être augmentée durant les quatre premières semaines de traitement et par la suite, les augmentations de doses doivent se faire à intervalles de temps d'au moins 2 semaines.

La dose maximale de Jakavi est de 25 mg deux fois par jour.

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire de JAKAVI doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour.

Arrêt du traitement

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

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose primitive avec métaplasie myéloïde) est un syndrome myéloprolifératif dont l'incidence annuelle est de 0,5 à 1,5 cas pour 100 000. L'âge au moment du diagnostic est d'environ 60 ans. Les manifestations cliniques dépendent du type de cellules sanguines affectées ; elles peuvent inclure une anémie, une pâleur, une splénomégalie, un état hypermétabolique, des pétéchies, des ecchymoses, des saignements, une lymphadénopathie, une hépatomégalie et une hypertension portale¹.

¹ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=824.0&Ing=FR

Une hyperactivation constitutive de la voie JAK/STAT est l'événement initiateur de cette maladie. La mutation JAK2V617F est présente dans 60% des cas.

A partir du diagnostic la médiane de survie globale est de 2 à 11 ans, et n'est plus que de 27 mois chez un patient dit de "haut-risque".

Les traitements disponibles tels l'hydroxyurée et le thalidomide ont une efficacité établie sur l'amélioration des symptômes, mais ces données sont issues d'études anciennes de niveau de preuve non optimal. Ils n'ont pas une action spécifique sur les mutations notamment celle de JAK2V617F.

JAKAVI est le seul inhibiteur de la voie JAK/STAT à avoir l'AMM dans le traitement de la splénomégalie myéloïde.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans cette indication, seule l'hydroxyurée dispose d'une AMM et le thalidomide bénéficie d'une procédure dérogatoire de prise en charge. Leur usage est fondé sur la pratique ainsi que des données d'études anciennes de faible niveau de démonstration.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux pertinent ayant démontré avec un niveau de preuve optimal son efficacité.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

JAKAVI est pris en charge pour son indication myélofibrose dans les principaux pays européens, notamment Allemagne, Italie, Royaume-Uni et Espagne.

A noter qu'en Allemagne, le dossier JAKAVI a été réévalué au regard des données de suivi des deux études d'efficacité reprises dans ce document. Cette réévaluation, initiée par le Comité fédéral conjoint (GBA), et réalisée par l'institut Allemand pour la qualité et l'efficacité des soins de santé (IQWiG) en 2014 a conduit à une revalorisation du bénéfice apporté par JAKAVI pour son indication myélofibrose : le bénéfice apporté, initialement considéré comme « mineur » en 2013 lors de la première évaluation par l'IQWiG, a été réévalué à la hausse en 2014 et a été qualifié de « considérable »².

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	09/01/2013
Indication	« Jakavi est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose »

² IQWiG Reports – Commission No. A14-17, Ruxolitinib-Benefit assessment according to §35a Social Code Book V-12 August 2014

	primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle. »
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« 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 (niveau III) dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle. »
Etudes demandées	La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours dans l'indication de l'AMM actuelle.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Lors de son inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, la Commission de la transparence avait souhaité disposer des résultats mis à jour des études en cours dans cette indication (avis du 9 janvier 2013). Il s'agissait essentiellement des études pivots de phase III COMFORT I et COMFORT II qui avaient été présentées avec un suivi médian jusqu'à 102 semaines pour l'étude COMFORT I et jusqu'à 112 semaines pour l'étude COMFORT II. Les nouvelles données apportent un point de suivi prolongé jusqu'à 3,5 ans (180 semaines) pour ces deux études.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données évaluées dans l'avis du 9 janvier 2013

« Les données d'efficacité et de tolérance de JAKAVI (ruxolitinib) dans le traitement de la myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle sont issues de deux études randomisées l'une (COMFORT I) en double aveugle versus placebo et l'autre (COMFORT II) en ouvert versus meilleur traitement disponible (MTD). Ces études ont inclus un total de 528 patients dont 301 patients ont été traités par JAKAVI administré par voie orale à la dose de 15 mg ou 20 mg, deux fois par jour.

La réduction du volume de la rate $\geq 35\%$ 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 JAKAVI (de 31,9 à 41,9% selon l'étude). Dans les groupes comparateurs, le résultat sur ce critère était proche de 0% (0% dans le groupe TMD et à 0,7% dans le groupe placebo).

La durée de la réponse était un critère secondaire dans les deux études. Dans l'étude COMFORT I, la durée médiane de la réponse a été de 48 semaines et non atteinte dans l'étude COMFORT II.

Dans COMFORT I chez les patients JAK2 positive (72,9% et 79,9% respectivement dans les groupes JAKAVI et placebo), la réduction moyenne de cette mutation à la semaine 24, a été plus importante avec JAKAVI qu'avec placebo (-10,9% vs + 3,5% ; $p=0,02$)

Dans l'étude COMFORT I le pourcentage de patients ayant eu une réduction $\geq 50\%$ du score total de symptômes a été plus élevé dans le groupe JAKAVI que dans le groupe placebo (45,9% vs 5,3%). Les scores de qualité de vie ont été en faveur de JAKAVI à l'exception du score cognitif non différent entre les deux groupes.

La survie globale n'a pas différé entre JAKAVI et placebo (8,4% vs 15,6%) ni entre JAKAVI et MTD (4% vs 5%)

Le besoin en culots érythrocytaires a été plus élevé avec JAKAVI qu'avec placebo (60,6% vs 37,7%) ou MTD (53,4% vs 41,1%).

La survie sans progression évaluée dans une étude (COMFORT II) n'a pas différé entre le groupe JAKAVI et le groupe comparateur.

Le besoin transfusionnel en culots érythrocytaires a été plus élevé dans chacun des groupes JAKAVI dans les deux études (de 53,4% à 60,6% versus 37,7% à 41,1% selon les sous-groupes comparés de l'étude).

Les données disponibles avec un recul suffisant sont peu nombreuses. Néanmoins, les principales toxicités de JAKAVI observées dans les études pivots ont été hématologiques (anémie grade 3 ou 4 : 45,2% dans le groupe JAKAVI versus 19,2% dans le groupe placebo et thrombopénie : 12,9% versus 1,3% sous placebo). »

9.1.2 Actualisation des données des études pivots de phase III

➤ COMFORT I en double-aveugle versus placebo

La mise à jour des données à 3,5 ans (180 semaines) de suivi a été effectuée alors que 64 patients du groupe ruxolitinib (41,3%) étaient encore en cours de traitement et près de la moitié (40,5%) de l'effectif du groupe comparateur a été traité par ruxolitinib après le cross over. De ce fait, les résultats présentés sont fournis uniquement à titre exploratoire.

Sur le critère de jugement principal, cette analyse a suggéré qu'à l'issue de 168 semaines la proportion de patients ayant une réduction du volume splénique de $\geq 35\%$ a été de 24,4% dans le groupe ruxolitinib. La durée médiane de réponse était de 157 semaines.

Au moment de l'analyse, la majorité des patients étaient encore censurés dans les deux groupes (67,1% de patients en vie dans le groupe ruxolitinib et 57,8% dans le groupe placebo) et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Le taux de survie sans leucémie à 168 semaines a été respectivement de 64% dans le groupe ruxolitinib et de 56% dans le groupe placebo.

➤ COMFORT II en ouvert versus meilleur traitement disponible [MTD]

La mise à jour des données à 3,5 ans (180 semaines) de suivi a été effectuée alors que 54 patients du groupes ruxolitinib (37,0%) étaient encore en cours de traitement et que près de la moitié de l'effectif du groupe comparateur (18 des 45 des patients) a été traité par ruxolitinib. De ce fait, les résultats présentés sont fournis uniquement à titre exploratoire.

Aucune mise à jour des résultats n'a été réalisée pour le critère de jugement principal (i.e. proportion de patients ayant obtenu une réduction du volume splénique $\geq 35\%$ à 48 semaines).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes. Le pourcentage de patients vivants à 3,5 ans a été de 71% dans le groupe ruxolitinib et de 54% dans le groupe MTD.

Un total de 12 patients a présenté une transformation leucémique à cette date (6 patients dans chaque groupe).

Les données sur l'évolution de la fibrose ne sont disponibles que pour la moitié de l'effectif de l'étude. Elles suggèrent une amélioration chez 20,8% des patients du groupe ruxolitinib et 10,5% dans le groupe MTD. La dégradation du stade de la fibrose a concerné 22,9% des patients dans le groupe ruxolitinib et 21,1% dans le groupe MTD.

9.1.3 Autres données

Le dossier fait état d'une analyse conjointe des deux études pivot de phase III COMFORT I (randomisée en double aveugle vs placebo) et COMFORT II (ouverte vs meilleur traitement disponible au choix de l'investigateur) évaluant le ruxolitinib dans la myélofibrose.

Différentes limitations doivent être soulignées :

- La disparité des caractéristiques des deux essais est importante : étude en double insu pour COMFORT I et en ouvert pour COMFORT II (impliquant un biais de suivi potentiel), traitement comparateur différent dans les deux études

- Multiplicité des critères de jugement, la mortalité totale étant un critère secondaire à valeur seulement exploratoire
- Résultats non significatifs en termes de survie globale dans chaque essai
- Phénomène de cross-over majeur (jusqu'à 100% des patients lors de l'analyse conjointe)
- Utilisation d'une seule technique (RPSFT) pour la prise en compte des cross-over. D'autres techniques auraient pu être utilisées comme analyse de sensibilité (e.g. analyse per-protocole, modélisation basée sur la PFS, application d'un risque identique après diagnostic de progression de la maladie, méthode IPCW). Si l'on se limite à l'approche RPSFT standard utilisée, celle-ci suppose que :
 - i) l'effet traitement est identique (et fonction de la durée de traitement reçu) pour tous les patients quel que soit le moment où le traitement est reçu, et
 - ii) les deux groupes de patients ne diffèrent que par la nature du traitement reçu (i.e. les durées de survie sans traitement sont indépendantes du groupe de traitement obtenu par la randomisation). La première hypothèse est peu vraisemblable en pratique, compte tenu que le switch est généralement réalisé après un début de progression de la maladie (et donc une réponse potentiellement différente du patient aux différents traitements). La deuxième hypothèse repose sur la qualité de la randomisation mais incite à utiliser des techniques d'ajustement (ce qui a été réalisé pour cette analyse conjointe).

Au total et compte tenu des limites précédemment explicitées, l'analyse conjointe des deux essais COMFORT ne permet pas d'affirmer avec un niveau de preuve suffisant que le traitement testé diminue la mortalité totale chez les patients porteurs de myélofibrose. La démarche reste donc purement de nature exploratoire.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel des données évaluées lors de l'avis 9 janvier 2013

« Une réduction de dose a été opérée chez près de 60% des patients dans les deux études pivot et près de 30% ont dû interrompre transitoirement le traitement [la thrombopénie (35%) et l'anémie (5%) ont été les principales causes]. Il y a eu un faible pourcentage d'arrêts en raison d'effets indésirables (10,3% des patients du groupe JAKAVI vs 9,3% dans le groupe placebo pour la première étude et 8,2% vs 5,5% dans le groupe MTD dans la seconde étude).

La fréquence globale des effets indésirables graves a été similaire entre les groupes de traitement des deux études pivots, autour de 30%.

Dans l'étude versus placebo (COMFORT I), la fréquence de l'anémie de grade 3 ou 4 a été de 45,2% dans le groupe JAKAVI versus 19,2% dans le groupe placebo et celle de la thrombopénie de 12,9% versus 1,3% sous placebo. L'incidence des infections a été de 38,1% dans le groupe JAKAVI versus 41,7% dans le groupe placebo et de 63,7% versus 42,5% dans le groupe MTD dans l'étude COMFORT II. La fréquence groupée des infections sous JAKAVI a été de 50,5% ; la fréquence des infections de grades 3 et 4 a été similaire entre JAKAVI et les groupes placebo et MTD. »

9.2.2 Actualisation des données des études pivots

➤ Etude COMFORT I

Parmi les 266 patients concernés par cette analyse (155 patients randomisés dans le groupe ruxolitinib et 111 patients traités par ruxolitinib dans le cadre du cross-over), 124 ont arrêté le traitement suite à un EI (47,7% dans le groupe ruxolitinib et 45,0% chez les patients cross-over). Parmi ces EI, seules les thrombocytopénies (9,0% et 12,6%), les anémies (5,8% et 9,0%) et les pneumonies (5,2% et 3,6%) ont conduit à l'arrêt du traitement chez plus de 5% des patients d'un groupe. Les autres EI fréquents ($\geq 2\%$) ont été d'ordre gastro-intestinal (diarrhée, douleur abdominale), hématologiques (augmentation du nombre de blastes, diminution du nombre de plaquettes) ou néoplasiques (leucémies myéloïdes aiguës).

Environ 2/3 des patients ont présenté au moins 1 EI de grade ≥ 3 (69,0% dans le groupe ruxolitinib et 63,1% des patients cross-over). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été essentiellement d'ordre hématologique (thrombocytopénie, anémie, diminution du taux d'hémoglobine et du nombre de plaquettes), gastro-intestinal (diarrhée, constipation, nausée, douleur abdominale), général (fatigue, œdème périphérique, fièvre, ecchymose) ou respiratoire (dyspnée, toux). Les seuls EI de grade ≥ 3 rapportés chez plus de 5% des patients ont été une anémie (30,3% dans le groupe ruxolitinib et 13,5% chez les patients cross-over), une thrombocytopénie (14,2% et 13,5%), une pneumonie (11,0% et 5,4%), une fatigue (9,0% et 2,7%) et des douleurs abdominales (6,5% et 5,4%).

Au moment de l'analyse, 84,5% des patients du groupe ruxolitinib et 85,0% des patients ayant eu un cross-over ont présenté au moins 1 EI jugé relié au traitement. La plupart de ceux-ci ont été d'intensité légère à modérée avec 37,4% des patients du groupe ruxolitinib et 29,7% des patients cross-over ayant rapporté un EI jugé relié au traitement de grade ≥ 3 . La plupart des EI fréquents ont été d'ordre hématologique (anémie, thrombocytopénie, diminution du nombre de plaquettes ou du taux d'hémoglobine). Concernant les EI jugés reliés au traitement de grade ≥ 3 , seules les anémies ont été retrouvées chez plus de 10% des patients.

Par ailleurs, environ la moitié des patients traités par ruxolitinib (57,4% et 56,8%) a présenté un événement indésirable grave (EIG) au cours du suivi. La pneumonie (12,9% et 8,1%) et l'anémie (7,7% et 9,9%) ont été rapportées chez plus de 5% des patients. Concernant les pneumonies, 10 cas supplémentaires ont été rapportés par rapport aux données précédemment soumises à la Commission de la transparence.

➤ Etude COMFORT II

Parmi les 191 patients concernés par cette analyse (146 patients randomisés dans le groupe ruxolitinib et 45 patients traités par ruxolitinib dans le cadre du cross-over), au moment de l'analyse, 39 ont arrêté le traitement suite à un EI (30 [20,5%] dans le groupe ruxolitinib et 9 [20,0%] chez les patients cross-over). Parmi ces EI, seules les thrombocytopénies (5 patients [3,4%] et 2 patients [4,4%]) ont conduit à l'arrêt du traitement chez plus de 2% des patients du groupe ruxolitinib.

La quasi-totalité des patients de l'analyse ont présenté au moins 1 EI au moment de l'analyse (100% dans le groupe ruxolitinib et 97,8% des patients cross-over). Ces EI ont été souvent d'un niveau de sévérité élevé avec entre la moitié et 2/3 des patients ayant présenté au moins 1 EI de grade ≥ 3 (66,4% dans le groupe ruxolitinib et 55,6% des patients cross-over). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été essentiellement d'ordre hématologique (thrombocytopénie, anémie), gastro-intestinal (diarrhée), général (fatigue, œdème périphérique, fièvre, asthénie), respiratoire (dyspnée, toux) ou infectieux (rhinopharyngite, bronchite). Les EI de grade ≥ 3 rapportés chez plus de 5% des patients ont été les anémies (19,2% dans le groupe ruxolitinib et 26,7% chez les patients cross-over), les thrombocytopénies (12,3% et 20,0%) et les pneumonies (6,2% et 2,2%).

Par ailleurs, environ la moitié des patients traités par ruxolitinib (52,7% et 40,0%) ont présenté un EIG au cours du suivi. Les pneumonies (6,8% et 2,2%) et les anémies (6,2% et 4,4%) ont été rapportées chez plus de 5% des patients. Les autres EIG survenus chez plus de 3 patients du groupe ruxolitinib ont été une insuffisance cardiaque (5 patients), une fièvre (5 patients), une bronchite (4 patients) et des varices œsophagiennes (4 patients).

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Ces spécialités dont la prescription est hospitalière et réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang ne figure pas dans les panels de prescription dont nous disposons.

Les données du GERS indiquent 20 869 boîtes vendues en ville pour l'année 2015 sans distinction d'indication.

09.4 Résumé & discussion

Lors de la demande d'inscription sur la liste sécurité sociale et collectivités en 2013, la Commission avait évalué les données d'efficacité et de tolérance de JAKAVI (ruxolitinib) dans le traitement de la myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle. Elles étaient issues de deux études randomisées l'une (COMFORT I) en double aveugle versus placebo et l'autre (COMFORT II) en ouvert versus meilleur traitement disponible (MTD). Ces études ont inclus un total de 528 patients dont 301 patients ont été traités par JAKAVI administré par voie orale à la dose de 15 mg ou 20 mg, deux fois par jour. Le suivi médian était de 102 semaines pour l'étude COMFORT I et de 112 semaines pour l'étude COMFORT II.

La réduction du volume de la rate $\geq 35\%$ 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 JAKAVI (de 31,9 à 41,9% selon l'étude). Dans les groupes comparateurs, le résultat sur ce critère était proche de 0% (0% dans le groupe MTD et à 0,7% dans le groupe placebo).

Dans l'étude COMFORT I, le pourcentage de patients ayant eu une réduction $\geq 50\%$ du score total de symptômes a été plus élevé dans le groupe JAKAVI que dans le groupe placebo (45,9% vs 5,3%). Les scores de qualité de vie ont été en faveur de JAKAVI à l'exception du score cognitif non différent entre les deux groupes.

La survie globale n'a pas différé entre JAKAVI et placebo (8,4% vs 15,6%) ni entre JAKAVI et MTD (4% vs 5%).

Le besoin transfusionnel en culots érythrocytaires a été plus élevé avec JAKAVI qu'avec placebo (60,6% vs 37,7%) ou MTD (53,4% vs 41,1%).

La survie sans progression évaluée dans une étude (COMFORT II) n'a pas différé entre le groupe JAKAVI et le groupe comparateur.

Les principales toxicités de JAKAVI observées dans les études pivots ont été hématologiques (anémie grade 3 ou 4 : 45,2% dans le groupe JAKAVI versus 19,2% dans le groupe placebo et thrombopénie : 12,9% versus 1,3% sous placebo).

Dans son avis du 9 janvier 2013, la Commission de la transparence avait souhaité disposer des résultats mis à jour des études en cours dans cette indication.

L'analyse des données actualisées des deux études pivots avec un recul de 3,5 ans est limitée du fait qu'à cette date d'analyse environ la moitié des patients de chacun des groupes comparateurs des deux études a été traité par ruxolitinib dans le cadre du cross-over.

Les données de tolérance disponibles n'ont pas fait état d'un nouveau signal.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a indiqué aucune étude en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{3 4}

Actuellement, la seule option curative de la myélofibrose est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour la majorité des patients, en raison de leur âge avancé, de l'absence de

³ Ayalew Tefferi, Jorge Cortes, Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Deborah Thomas, Terra L. Lasho, William J. Hogan, Mark R. Litzow, Jacob B. Allred, Dan Jones, Catriona Byrne, Jerome B. Zeldis, Rhett P. Ketterling, Rebecca F. McClure, Francis Giles, and Hagop M. Kantarjian. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006;108:1158-64;

⁴ Ruben A. Mesa, Giovanni Barosi, Francisco Cervantes, John T. Reilly, Ayalew Tefferi. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Disease overview and non-transplant treatment options. *Best Practice & Research Clinical Hematology* 2006; 19: 495-517,;

donneur compatible et/ou de pathologies concomitantes, l'allogreffe avec un conditionnement myélo-ablatif n'est pas une option envisageable.

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 stimulants de l'érythropoïèse. La splénectomie est à envisager en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénies (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 l'hépatomégalie.

JAKAVI constitue la première thérapie ciblée de la voie JAK/STAT dont la dérégulation participe à la myélofibrose. Son efficacité dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, a été établie sur la réduction du volume splénique et sur la symptomatologie qui en découle.

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.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique ; le traitement curatif étant l'allogreffe.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse avec un niveau de preuve optimal.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention ou plus.

▶ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données venant modifier les connaissances, l'impact de JAKAVI sur la santé publique reste faible dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JAKAVI reste important dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la précédente appréciation de la Commission, à savoir 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 une thrombocytémie essentielle.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 « Jakavi est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle » et à la posologie de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**