

N/Réf.

CIS 6 702 400 1 NL54785

CIS 6 800 414 0 NL54786

CIS 6 542 986 2 NL54787

Saint Denis, le 17 novembre 2023

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
OMJJARA
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 28/08/2023 complétée le 13/11/2023 ;

Nom du demandeur : GlaxoSmithKline France

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : OMJJARA 100 mg, 150 mg, 200mg comprimés pelliculés

DCI/nom de code : Momelotinib

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) :

Omjjara est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

Avis de l'ANSM :

- L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament OMJJARA dans l'indication thérapeutique :

OMJJARA est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

- Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- 2 pièces jointes : RCP/étiquetage/notice et PUT RD

Annexe : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

OMJJARA fait par ailleurs l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée, en cours d'évaluation.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- **Au plan de la qualité pharmaceutique :**

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique. Par ailleurs, une demande d'AMM européenne centralisée, incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique, est en cours d'évaluation. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit utilisé en essai clinique et celle du produit décrit dans ce dossier de demande d'AMM. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- **Au plan clinique :**

La myélofibrose est une hémopathie maligne de type syndrome myéloprolifératif, caractérisée par le développement progressif d'une fibrose au sein de la moelle osseuse, perturbant la production normale des cellules sanguines et l'augmentation de volume de la rate. La prise en charge de cette pathologie chez les patients non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques est principalement symptomatique et repose sur les inhibiteurs de Janus Kinase (JAKi) actuellement disponibles sur le marché.

Le momélotinib est une molécule inhibitrice de Janus Kinase 1 et 2 (JAK1, JAK2) et du récepteur de type 1 de l'activine A (ACVR1), également appelé « activin receptor-like kinase 2 » (ALK2). JAK1 et JAK2 recrutent et activent les protéines STAT (« signal transducers and activation of transcription ») qui contrôlent la transcription des gènes ayant un effet sur l'inflammation, l'hématopoïèse et la régulation immunitaire.

Cette molécule a récemment été autorisée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la myélofibrose primaire ou secondaire à risque intermédiaire à élevé, chez l'adulte présentant une anémie.

Les données d'efficacité et de sécurité fournies dans le cadre de cette demande d'accès précoce proviennent de deux essais cliniques de phase 3. L'étude MOMENTUM est un essai randomisé, en double aveugle, évaluant l'activité du Momélotinib comparé au Danazol, chez les patients présentant une anémie due à une myélofibrose primaire ou secondaire successive à une thrombocytémie essentielle ou une polyglobulie de vaguez, et précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de Janus Kinase. La seconde étude, SIMPLIFY 2, est un essai randomisé évaluant l'activité du momélotinib comparé à la meilleure thérapie disponible, chez les patients présentant une anémie ou une thrombopénie due à une myélofibrose primaire ou secondaire successive à une thrombocytémie essentielle ou une polyglobulie de vaguez, et précédemment traités par ruxolitinib.

Les critères d'évaluation principaux de l'efficacité du momélotinib dans les deux études sont le taux de réponse splénique (proportion des patients obtenant une réduction du volume de la rate de plus de 35%) et la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50% du score total d'évaluation des symptômes des néoplasies prolifératives (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score ou MPN-SAF TSS). L'évaluation de ces deux critères montre une efficacité maintenue chez les patients précédemment traités par Ruxolitinib, permettant de présumer de l'efficacité du momélotinib.

Le profil de sécurité du Momelotinib est caractérisé par des effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie) et gastro intestinaux (diarrhée, nausée) fréquemment observés dans ces pathologies et les traitements par JAKi. Deux effets indésirables d'intérêts particuliers, connus avec les autres JAKi, ont été identifiés : événements cardiovasculaires majeurs et thrombocytopénies. La survenue d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) sera particulièrement surveillée dans le cadre du PUT-RD. De plus, malgré une fréquence comparable, une augmentation de la sévérité de des thrombocytopénies est observée par rapport aux comparateurs.

Il est à noter que, du fait d'un développement concomitant avec le Fedratinib, peu de données (essai clinique et utilisation dans le cadre des accès compassionnels) sont disponibles sur l'utilisation du Momelotinib chez les patients précédemment traités par les deux JAKi actuellement disponibles, bien que celles-ci semblent confirmer le profil d'efficacité et de tolérance observé dans les essais cliniques

Le 09 novembre 2023, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a émis un avis favorable pour l'AMM de OMJJARA dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de Janus Kinase (JAK) ou qui ont été traités par le ruxolitinib.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament OMJJARA dans l'indication thérapeutique suivante :

OMJJARA est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

Le RCP, l'étiquetage, la notice et le PUT RD proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.