

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jakavi 5 mg, comprimé
Jakavi 10 mg, comprimé
Jakavi 15 mg, comprimé
Jakavi 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jakavi 5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 71,45 mg de lactose monohydraté.

Jakavi 10 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 142,90 mg de lactose monohydraté.

Jakavi 15 mg comprimés

Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 214,35 mg de lactose monohydraté.

Jakavi 20 mg comprimés

Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 285,80 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Jakavi 5 mg comprimés

Comprimés ronds, convexes, blancs à blanchâtres d'environ 7,5 mm de diamètre, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L5 » sur l'autre face.

Jakavi 10 mg comprimés

Comprimés ronds, convexes, blancs à blanchâtres d'environ 9,3 mm de diamètre, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L10 » sur l'autre face.

Jakavi 15 mg comprimés

Comprimés ovales, à faces convexes, blancs à blanchâtres d'environ 15,0 x 7,0 mm, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L15 » sur l'autre face.

Jakavi 20 mg comprimés

Comprimés allongés, à faces convexes, blancs à blanchâtres d'environ 16,5 x 7,4 mm, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L20 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.

Maladie de Vaquez (polycythémie vraie, PV)

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

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Jakavi est indiqué dans 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 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Jakavi ne doit être instauré que par un médecin ayant l'expérience de l'administration de médicaments anticancéreux.

Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par Jakavi.

L'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être contrôlé toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose de Jakavi, puis lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Posologie

Dose initiale

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la myélofibrose (MF) est basée sur les taux de plaquettes (voir Tableau 1) :

Tableau 1 Doses initiales dans la myélofibrose

Taux de plaquettes	Dose initiale
Supérieur à 200 000/mm ³	20 mg par voie orale deux fois par jour
100 000 à 200 000/mm ³	15 mg par voie orale deux fois par jour
De 75 000 à moins de 100 000/mm ³	10 mg par voie orale deux fois par jour
De 50 000 à moins de 75 000/mm ³	5 mg par voie orale deux fois par jour

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la polycythémie vraie (PV) est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale.

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale. Jakavi peut être ajouté à l'utilisation continue de corticostéroïdes et/ou d'inhibiteurs de la calcineurine (ICNs).

Modifications de la dose

La dose peut être modifiée en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Myélofibrose et polycythémie vraie

Si l'efficacité est considérée comme insuffisante et que les numérations sanguines sont adéquates, la dose peut être augmentée par paliers de 5 mg deux fois par jour au maximum, jusqu'à la dose maximale de 25 mg deux fois par jour.

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.

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. Dans la PV, le traitement doit également être interrompu lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. Après récupération des numérations sanguines 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'hémoogramme complet, avec numération et formule leucocytaire.

Des diminutions de la dose doivent être envisagées si le taux de plaquettes diminue pendant le traitement comme indiqué dans le Tableau 2, afin d'éviter des interruptions du traitement en raison d'une thrombopénie.

Tableau 2 Dosage recommandé pour les patients atteints de MF présentant une thrombocytopénie

	Dose au moment de la diminution des plaquettes				
	25 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	15 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour
Taux de plaquettes	Nouvelle dose				
100 000 à <125 000/mm ³	20 mg deux fois par jour	15 mg deux fois par jour	Aucun changemen t	Aucun changemen t	Aucun changemen t
75 000 à <100 000/mm ³	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	Aucun changemen t	Aucun changemen t
50 000 à <75 000/mm ³	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	Aucun changemen t
Moins de 50 000/mm ³	Interrompre	Interrompre	Interrompre	Interrompre	Interrompre

Dans la PV, des diminutions de la dose doivent également être envisagées si le taux d'hémoglobine diminue en dessous de 12 g/dl et elles sont recommandées en cas de diminution en dessous de 10 g/dl.

Maladie du greffon contre l'hôte

Des diminutions de la dose et des interruptions temporaires du traitement peuvent être nécessaires chez les patients présentant une GvHD avec thrombopénie, neutropénie ou élévation de la bilirubine totale après traitement de soutien standard incluant facteurs de croissance, traitements anti-infectieux et transfusions. Une diminution d'un niveau de dose est recommandée (de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour ou de 5 mg deux fois par jour à 5 mg une fois par jour). Chez les patients qui ne tolèrent pas Jakavi à une dose de 5 mg une fois par jour, le traitement doit être interrompu. Les recommandations posologiques détaillées sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 Recommandations posologiques pendant le traitement par ruxolitinib pour les patients atteints de GvHD présentant une thrombopénie, une neutropénie ou une élévation de la bilirubine totale

Paramètre biologique	Recommandation posologique
Nombre de plaquettes < 20 000/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Si le nombre de plaquettes est $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ dans les sept jours, la dose peut être augmentée au niveau de dose initiale ; sinon maintenir la dose réduite.
Nombre de plaquettes < 15 000/mm ³	Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Nombre absolu des neutrophiles (NAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ à < 750/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Reprendre au niveau de dose initial si le NAN est $> 1\ 000/\text{mm}^3$.
Nombre absolu des neutrophiles < 500/mm ³	Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le NAN soit $> 500/\text{mm}^3$, puis reprendre à un niveau de dose inférieur. Si le NAN est $> 1\ 000/\text{mm}^3$, la posologie peut reprendre au niveau de dose initial.
Elévation de la bilirubine totale, non provoquée par une GvHD (pas de GvHD hépatique)	> 3,0 à 5,0 x limite supérieure de la normale (LSN) : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à $\leq 3,0$ x LSN.
	> 5,0 à 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi pendant 14 jours jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0$ x LSN. Si la bilirubine totale est $\leq 3,0$ x LSN le traitement peut reprendre à la dose actuelle. Si elle n'est pas ≤ 3 x LSN après 14 jours, reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur.
	> 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0$ x LSN, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Elévation de la bilirubine totale, provoquée par une GvHD (GvHD hépatique)	> 3,0 x LSN : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0$ x LSN.

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de doubles inhibiteurs des CYP2C9/3A4

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 ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour doit être évitée.

Il est recommandé de surveiller plus fréquemment (par exemple deux fois par semaine) les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à ruxolitinib au cours du traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou par des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes chez les patients atteints de MF doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. La dose initiale recommandée chez les patients atteints de PV et de GvHD présentant une insuffisance rénale sévère est de 5 mg deux fois par jour. Le patient doit être surveillé étroitement au regard de la tolérance et de l'efficacité pendant le traitement par ruxolitinib.

Les données permettant de déterminer les meilleures options posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse sont limitées. Les simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques reposant sur les données disponibles dans cette population semblent indiquer que la dose initiale chez les patients présentant une MF et atteints d'IRT sous hémodialyse est une dose unique de 15-20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse, mais uniquement les jours d'hémodialyse. Une dose unique de 15 mg est recommandée chez les patients présentant une MF lorsque le taux de plaquettes est compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³. Une dose unique de 20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle, est recommandée chez les patients présentant une MF lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 200 000/mm³. Les doses ultérieures (en une seule administration ou en deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle) doivent être administrées uniquement les jours d'hémodialyse, après chaque séance de dialyse.

La dose initiale recommandée chez les patients présentant une PV et atteints d'IRT sous hémodialyse est une dose unique de 10 mg ou deux doses de 5 mg à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse, mais uniquement les jours d'hémodialyse. Ces recommandations posologiques sont basées sur des simulations et toute modification de dose chez l'IRT doit être suivie d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité chez chaque patient. Aucune donnée n'est disponible chez les patients sous dialyse péritonéale ou sous hémofiltration veino-veineuse continue (voir rubrique 5.2).

Il n'y a pas de données chez les patients atteints de GvHD présentant une IRT.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de MF présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les doses ultérieures doivent être adaptées sur la base d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité. La dose initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour pour les patients atteints de PV. Si une insuffisance hépatique est diagnostiquée pendant le traitement par ruxolitinib, le patient doit bénéficier d'une surveillance de l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, au moins toutes les 1 à 2 semaines au cours des 6 premières semaines de traitement par ruxolitinib, puis lorsque cela est cliniquement indiqué après stabilisation de la fonction hépatique et de l'hémogramme. La dose de ruxolitinib peut être adaptée afin de réduire le risque de cytopénie.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère non liée à la GvHD, la dose initiale de ruxolitinib doit être diminuée de 50 % (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une GvHD hépatique et une élévation de la bilirubine totale > 3 x LSN, les numérations sanguines doivent être surveillées plus fréquemment afin de détecter une toxicité, et une diminution de la dose d'un niveau de dose est recommandée.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique supplémentaire n'est recommandée chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Jakavi chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans atteints de MF et de PV n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Chez les patients pédiatriques (âgés de 12 ans et plus) présentant une GvHD, la sécurité et l'efficacité de Jakavi sont soutenues par des preuves issues des études de phase 3 randomisées REACH2 et REACH3. La dose de Jakavi chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus présentant une GvHD est la même que chez les adultes. La sécurité et l'efficacité de Jakavi n'ont pas encore été établies chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Arrêt du traitement

Le traitement de la MF et de la PV 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.

En cas de GvHD, une diminution de la dose de Jakavi peut être envisagée chez les patients présentant une réponse et après avoir arrêté les corticostéroïdes. Une diminution de 50 % de la dose de Jakavi tous les deux mois est recommandée. Si les signes ou les symptômes de GvHD réapparaissent pendant ou après la diminution de la dose de Jakavi, une ré-augmentation de la dose doit être envisagée.

Mode d'administration

Jakavi doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'omission d'une dose, le patient ne doit pas prendre une nouvelle dose, mais doit attendre la prochaine dose selon la prescription habituelle.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Le traitement par Jakavi peut provoquer des effets indésirables hématologiques, incluant thrombopénie, anémie et neutropénie. Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiquée avant l'instauration du traitement par Jakavi. Le traitement doit être interrompu chez les patients atteints de MF lorsque le taux de plaquettes est inférieur à $50\,000/\text{mm}^3$ ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à $500/\text{mm}^3$ (voir rubrique 4.2).

Il a été observé que les patients atteints de MF qui ont un taux de plaquettes bas ($< 200\,000/\text{mm}^3$) lors de l'instauration du traitement sont plus susceptibles de développer une thrombopénie pendant le traitement.

La thrombopénie est généralement réversible et gérée en réduisant la dose ou en interrompant temporairement le traitement par Jakavi (voir rubriques 4.2 et 4.8). Cependant, des transfusions de plaquettes peuvent s'avérer nécessaires si elles sont cliniquement justifiées.

Des transfusions sanguines peuvent être nécessaires chez les patients qui développent une anémie. Des modifications de la dose ou une interruption du traitement peuvent également devoir être envisagées chez ces patients.

Les patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl au début du traitement présentent un risque plus élevé de développer un taux d'hémoglobine inférieur à 8,0 g/dl au cours du traitement comparé aux patients avec un taux initial d'hémoglobine plus élevé (79,3 % *versus* 30,1 %). Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à Jakavi chez les patients avec un taux initial d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl.

La neutropénie (nombre absolu de neutrophiles < 500) a été généralement réversible et gérée en interrompant temporairement le traitement par Jakavi (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'hémogramme doit être surveillé en fonction de la clinique et la posologie adaptée si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Infections

Des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques, virales ou d'autres infections opportunistes graves sont survenues chez des patients traités par Jakavi. Le risque de développer des infections graves doit être évalué pour chaque patient. Les médecins doivent surveiller étroitement les signes et symptômes d'infection chez les patients recevant Jakavi et instaurer rapidement un traitement approprié. Le traitement par Jakavi ne doit être instauré qu'après résolution des infections actives graves.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. Avant de commencer le traitement, les patients doivent être évalués selon les recommandations locales, afin de rechercher la présence d'une tuberculose active ou inactive (« latente »). Cela peut inclure la recherche d'antécédents médicaux, d'éventuels contacts antérieurs avec la tuberculose, et/ou la réalisation des tests de dépistage appropriés tels que la radiographie pulmonaire, le test tuberculinique et/ou le test de détection de la production d'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de résultat faussement négatif au test cutané à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Des augmentations de la charge virale de l'hépatite B (titre d'ADN du VHB), avec et sans élévations associées de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, ont été rapportées chez des patients présentant des infections chroniques au VHB et prenant Jakavi. Il est recommandé de réaliser un dépistage d'une infection par le VHB avant l'instauration du traitement par Jakavi. Les patients présentant une infection chronique à VHB doivent être traités et surveillés conformément aux directives cliniques.

Zona

Les médecins doivent informer les patients des signes et symptômes précoces de zona et les informer qu'un traitement doit être envisagé dès que possible.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée lors du traitement par Jakavi. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de LEMP que les patients pourraient ne pas remarquer (ex. les symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés quant à l'apparition ou l'aggravation de l'un de ces symptômes ou signes, et si de tels symptômes/signes surviennent, l'orientation vers un neurologue et des moyens diagnostiques appropriés pour la LEMP doivent être envisagés. Si une LEMP est suspectée, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit écartée.

Cancer cutané non-mélanomateux

Des cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM), dont le carcinome basocellulaire, épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib. La plupart des patients atteints de MF et de PV avaient précédemment reçu un traitement prolongé par hydroxyurée et avaient déjà eu des lésions cutanées pré-malignes ou des CCNM. Un lien de causalité avec ruxolitinib n'a pas été établi. Des examens périodiques de la peau sont recommandés chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané.

Anomalies lipidiques / élévation des lipides

Le traitement par Jakavi a été associé à des élévations des paramètres lipidiques dont le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol et les triglycérides. Il est recommandé de surveiller le bilan lipidique et de traiter les dyslipidémies selon les recommandations locales.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La dose initiale de Jakavi doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la dose initiale doit être basée sur le taux de plaquettes pour les patients atteints de MF, alors que la dose initiale recommandée est une dose unique de 10 mg pour les patients atteints de PV (voir rubrique 4.2). Les doses ultérieures (dose unique de 20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle chez les patients présentant une MF ; dose unique de 10 mg ou deux doses de 5 mg à 12 heures d'intervalle chez les patients présentant une PV) doivent être administrées uniquement les jours d'hémodialyse, après chaque séance de dialyse. Les autres modifications posologiques doivent être basées sur une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité du médicament (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La dose initiale de Jakavi doit être réduite d'environ 50 % chez les patients atteints de MF et de PV présentant une insuffisance hépatique. Les autres modifications posologiques doivent être basées sur la tolérance et l'efficacité du médicament. Chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance hépatique non liée à la GvHD, la dose initiale de Jakavi doit être diminuée d'environ 50 % (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions

Si Jakavi doit être administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour (pour la fréquence de surveillance, voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'utilisation concomitante de traitements cytoréducteurs avec Jakavi a été associée à des cytopénies maîtrisables (voir rubrique 4.2 pour les modifications de posologie en cas de cytopénies).

Effet rebond

Après interruption ou arrêt de Jakavi, les symptômes de la MF peuvent réapparaître sur une période d'environ 1 semaine. Des patients ayant arrêté le traitement par Jakavi ont présenté des événements indésirables sévères, en particulier en présence d'une comorbidité aiguë. On ne sait pas si l'arrêt brutal du traitement par Jakavi a contribué à ces événements. A moins que l'arrêt brutal du traitement soit nécessaire, une diminution progressive de la dose de Jakavi peut être envisagée, même si l'utilité de la diminution progressive de la dose n'est pas prouvée.

Excipients

Jakavi contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Ruxolitinib est éliminé par un métabolisme catalysé par les CYP3A4 et CYP2C9. Aussi, les médicaments inhibant ces enzymes peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au ruxolitinib.

Interactions nécessitant une réduction de la dose de ruxolitinib

Inhibiteurs du CYP3A4

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que, entre autres, bocéprévir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprévir, télichromycine, voriconazole)

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole, a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 33 % et 91 % par rapport à l'administration de Jakavi seul. La demi-vie a été prolongée de 3,7 à 6,0 heures en cas d'administration concomitante de kétoconazole.

En cas d'administration de ruxolitinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour.

Il est nécessaire de surveiller étroitement (par exemple, deux fois par semaine) les cytopénies et d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

Doubles inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'un double inhibiteur des enzymes CYP2C9 et CYP3A4, le fluconazole, a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 47 % et 232 % par rapport à l'administration du ruxolitinib seul.

Une réduction de 50 % de la dose peut être envisagée en cas d'utilisation de médicaments qui sont des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole). Eviter l'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour.

Inducteurs enzymatiques

Inducteurs du CYP3A4 (tels que, entre autres, avasimibe, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, extrait de millepertuis (Hypericum perforatum))

Il est nécessaire de surveiller étroitement les patients et d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

Chez des volontaires sains recevant du ruxolitinib (dose unique de 50 mg) après la rifampicine un inducteur puissant du CYP3A4 (dose quotidienne de 600 mg pendant 10 jours), l'ASC du ruxolitinib a été inférieure de 70 % par rapport à celle observée suite à l'administration de ruxolitinib seul. L'exposition aux métabolites actifs du ruxolitinib a été inchangée. Dans l'ensemble, l'activité pharmacodynamique du ruxolitinib a été similaire, semblant indiquer que l'induction du CYP3A4 a eu un effet pharmacodynamique minime. Toutefois cela pourrait être lié à la dose élevée de ruxolitinib entraînant des effets pharmacodynamiques proches de E_{max} . Il est possible que chez le patient, une augmentation de la dose de ruxolitinib soit nécessaire lorsque le traitement est initié avec un inducteur enzymatique fort.

Autres interactions affectant ruxolitinib à prendre en compte

Inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (tels que, entre autres, ciprofloxacine, érythromycine, amprénavir, atazanavir, diltiazem, cimétidine)

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'érythromycine 500 mg deux fois par jour pendant 4 jours a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 8 % et 27 % par rapport à l'administration de ruxolitinib seul.

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en cas d'administration concomitante de ruxolitinib avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine). Toutefois, les cytopénies doivent être surveillées étroitement en cas d'instauration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Effets du ruxolitinib sur les autres médicaments

Substances transportées par la glycoprotéine P ou d'autres transporteurs

Le ruxolitinib peut inhiber la P-glycoprotéine et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) dans l'intestin. Cela peut conduire à une augmentation de l'exposition systémique aux substrats de ces transporteurs, tels que le dabigatran étexilate, la ciclosporine, la rosuvastatine et potentiellement la digoxine. La surveillance des concentrations médicamenteuses (TDM) ou la surveillance clinique de la substance affectée est conseillée.

Il est possible que l'inhibition potentielle de la P-gp et de la BCRP dans l'intestin puisse être minimisée si le délai entre les administrations est le plus long possible.

Une étude chez le volontaire sain a montré que le ruxolitinib n'inhibait pas le métabolisme du midazolam par voie orale, qui est un substrat du CYP3A4. Par conséquent, une augmentation de l'exposition des substrats du CYP3A4 n'est pas attendue lorsque ceux-ci sont associés à ruxolitinib. Une autre étude chez le volontaire sain a montré que ruxolitinib ne modifiait pas la pharmacocinétique d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et du levonorgestrel. Par conséquent, il n'est pas prévu que l'efficacité contraceptive de cette combinaison soit compromise par la co-administration de ruxolitinib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Jakavi chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ruxolitinib est embryotoxique et fœtotoxique. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Toutefois, les marges d'exposition comparées à la dose clinique la plus forte ont été faibles et les résultats ont donc une pertinence limitée chez l'homme (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Par mesure de précaution, l'utilisation de Jakavi pendant la grossesse est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Jakavi. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque doit être évalué de façon individuelle en conseillant soigneusement la patiente sur les risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Jakavi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3) et l'allaitement doit donc être arrêté lors de l'instauration du traitement. On ne sait pas si le ruxolitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du ruxolitinib et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du ruxolitinib sur la fertilité humaine. Dans les études animales, aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Jakavi a un effet sédatif nul ou négligeable. Les patients qui présentent des étourdissements après la prise de Jakavi doivent toutefois éviter de conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de tolérance

Myélofibrose

Les effets indésirables les plus fréquents ont été une thrombopénie et une anémie.

Les effets indésirables hématologiques (de tout grade CTCAE [Critères communs de terminologie pour les événements indésirables]) ont inclus : anémie (83,8 %), thrombopénie (80,5 %) et neutropénie (20,8 %).

L'anémie, la thrombopénie et la neutropénie sont des effets dose-dépendants.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été : ecchymoses (33,3 %), autres saignements (incluant épistaxis, hémorragie post-opératoire et hématurie) (24,3%) et étourdissements (21,9 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme effets indésirables ont été une élévation de l'alanine aminotransférase (40,7 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (31,5 %) et une hypertriglycéridémie (25,2 %). Aucun cas d'hypertriglycéridémie de grade CTCAE 3 ou 4, d'élévation de l'aspartate aminotransférase, ou d'élévation de l'alanine aminotransférase de grade CTCAE 4 ou d'hypercholestérolémie n'a été observé dans les études cliniques de phase 3 dans la MF.

Un arrêt du traitement dû à des événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été observé chez 30,0% des patients.

Maladie de Vaquez

Les effets indésirables les plus fréquents ont été une anémie et une élévation de l'alanine aminotransférase.

Les effets indésirables hématologiques (de tout grade CTCAE) ont inclus l'anémie (61,8 %), la thrombocytopénie (25,0 %) et la neutropénie (5,3 %). Une anémie et une thrombocytopénie de grade CTCAE 3 ou 4 ont été rapportées chez respectivement 2,9 % et 2,6 % des patients.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été : prise de poids (20,3%), étourdissements (19,4 %) et céphalées (17,9%).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes (de tout grade CTCAE) identifiées comme effets indésirables étaient une élévation de l'alanine aminotransférase (45,3 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (42,6 %), et une hypercholestérolémie (34,7 %). Aucune élévation de l'alanine aminotransférase ou hypercholestérolémie de grade CTCAE 4 n'a été observée. Une élévation de l'aspartate aminotransférase de grade CTCAE 4 a été observée.

Un arrêt du traitement dû à des événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été observé chez 19,4 % des patients.

GvHD aiguë

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une thrombopénie, une anémie et une neutropénie.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables ont inclus une thrombopénie (85,2 %), une anémie (75,0 %) et une neutropénie (65,1 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 47,7 % des patients (grade 4 non applicable selon les CTCAE v4.03). Une thrombopénie de grades 3 et 4 a été rapportée chez respectivement 31,3 % et 47,7 % des patients.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été une infection par cytomégalovirus (CMV) (32,3 %), un sepsis (25,4 %) et des infections des voies urinaires (17,9 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables ont été une élévation de l'alanine aminotransférase (54,9 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,3 %) et une hypercholestérolémie (49,2 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 29,4 % des patients.

GvHD chronique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une anémie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'aspartate aminotransférase.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables ont inclus une anémie (68,6 %), une thrombopénie (34,4 %) et une neutropénie (36,2 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 14,8 % des patients (grade 4 non applicable selon les CTCAE v4.03). Une neutropénie de grade 3 et 4 a été rapportée chez respectivement 9,5 % et 6,7 % des patients.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été une hypertension (15,0 %), des céphalées (10,2 %) et des infections des voies urinaires (9,3 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables ont été une hypercholestérolémie (52,3 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,2 %) et une élévation de l'alanine aminotransférase (43,1 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 18,1 % des patients.

Tableau listant les effets indésirables rapportés dans les études cliniques

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints de MF a été évaluée en utilisant les données de suivi à long terme de deux études de phase 3 (COMFORT-I et COMFORT-II) incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras ruxolitinib (n=301) et chez les patients ayant reçu ruxolitinib après cross-over depuis le bras des traitements contrôle (n=156). Les catégories de fréquence des effets indésirables chez les patients atteints de MF sont basées sur une exposition médiane de 30,5 mois (comprise entre 0,3 et 68,1 mois).

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints de PV a été évaluée en utilisant les données de suivi à long terme de deux études de phase 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras ruxolitinib (n=184) et chez les patients ayant reçu ruxolitinib après cross-over depuis le bras des traitements contrôle (n=156). Les catégories de fréquence des effets indésirables chez les patients atteints de PV sont basées sur une exposition médiane de 41,7 mois (comprise entre 0,03 et 59,7 mois).

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD aiguë a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH2, incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras Jakavi (n=152) et chez les patients ayant reçu Jakavi après cross-over depuis le bras meilleur traitement disponible (n=49). Les catégories de fréquence des effets indésirables sont basées sur une exposition médiane de 8,9 semaines (comprise entre 0,3 et 66,1 semaines).

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD chronique a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH3, incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras Jakavi (n=165) et chez les patients ayant reçu Jakavi après cross-over depuis le bras meilleur traitement disponible (n=61). Les catégories de fréquence des effets indésirables sont basées sur une exposition médiane de 41,4 semaines (comprise entre 0,7 et 127,3 semaines).

Dans le programme d'études cliniques, la sévérité des effets indésirables a été évaluée selon les CTCAE, définissant les grades comme : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital ou invalidant, grade 5 = décès.

Les effets indésirables observés dans les études cliniques dans la MF et la PV (Tableau 4) et dans la GvHD aiguë et chronique (Tableau 5) sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est également présentée selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études de phase 3 dans la MF et la PV

Effet indésirable	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une MF	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une PV
Infections et infestations		
Infections urinaires ^d	Très fréquent	Très fréquent
Zona ^d	Très fréquent	Très fréquent
Pneumonie	Très fréquent	Fréquent
Sepsis	Fréquent	Peu fréquent
Tuberculose	Peu fréquent	Indéterminée ^e
Réactivation du VHB	Indéterminée ^e	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique^{a,d}		
Anémie ^a		
Grade CTCAE ^c 4 (<6,5 g/dl)	Très fréquent	Peu fréquent
Grade CTCAE ^c 3 (<8,0 – 6,5 g/dl)	Très fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie ^a		
Grade CTCAE ^c 4 (<25 000/mm ³)	Fréquent	Peu fréquent

Grade CTCAE ^c 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Très fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie^a		
Grade CTCAE ^c 4 (<500/mm ³)	Fréquent	Peu fréquent
Grade CTCAE ^c 3 (<1 000 – 500/mm ³)	Fréquent	Peu fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Fréquent
Pancytopénie^{a,b}	Fréquent	Fréquent
Saignements (tout saignement incluant hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymoses et autres saignements)	Très fréquent	Très fréquent
Ecchymoses	Très fréquent	Très fréquent
Hémorragie digestive	Très fréquent	Fréquent
Hémorragie intracrânienne	Fréquent	Peu fréquent
Autres saignements (incluant épistaxis, hémorragie post-opératoire et hématurie)	Très fréquent	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypercholestérolémie ^a Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Hypertriglycéridémie ^a Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Prise de poids	Très fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux		
Etourdissement	Très fréquent	Très fréquent
Céphalée	Très fréquent	Très fréquent
Affections gastro-intestinales		
Élévation de la lipase, tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Constipation	Très fréquent	Très fréquent
Flatulence	Fréquent	Fréquent
Affections hépatobiliaires		
Élévation de l'alanine aminotransférase ^a		
Grade CTCAE ^c 3 (>5x – 20 x LSN)	Fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Élévation de l'aspartate aminotransférase ^a		
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent

Affections vasculaires		
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent
^a	La fréquence est basée sur l'apparition ou l'aggravation d'anomalies biologiques comparé à l'état initial.	
^b	La pancytopenie est définie par un taux d'hémoglobine <100 g/l, une numération plaquettaire <100x10 ⁹ /l, et une numération des neutrophiles <1,5x10 ⁹ /l (ou une faible numération des globules blancs de grade 2 si la numération des neutrophiles est manquante), simultanément dans la même analyse d'un laboratoire	
^c	Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 3.0 ; grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital	
^d	Ces effets indésirables sont abordés dans le texte.	
^e	Effets indésirables recensés depuis la commercialisation	

Après l'arrêt du traitement, les symptômes de la MF tels que fatigue, douleurs osseuses, fièvre, prurit, sueurs nocturnes, splénomégalie symptomatique et perte de poids peuvent réapparaître chez les patients atteints de MF. Dans les études cliniques dans la MF, le score total des symptômes de la MF est revenu progressivement à la valeur initiale dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau 5 Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études de phase 3 pour la GvHD

Effet indésirable	GvHD aiguë (REACH2) Catégorie de fréquence	GvHD chronique (REACH3) Catégorie de fréquence
Infections et infestations		
Infections par CMV	Très fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ³ ≥3	Très fréquent	Fréquent
Sepsis	Très fréquent	-
Grade CTCAE ≥3	Très fréquent	-
Infections des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	Fréquent	Fréquent
Infections par le virus BK	-	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	-	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Thrombopénie ¹	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	Très fréquent	Très fréquent
Anémie ¹	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie ¹	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	Très fréquent	Fréquent
Pancytopenie ^{1,2}	Très fréquent	-
Metabolism and nutrition disorders		
Hypercholestérolémie ¹	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	Fréquent	Peu fréquent
Prise de poids	-	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	-	N/A ⁵
Affections du système nerveux		
Céphalées	Fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE ≥3	Peu fréquent	Fréquent
Affections vasculaires		
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE ≥3	Fréquent	Fréquent

Affections gastro-intestinales		
Elévation de la lipase ¹	-	Très fréquent
Grade CTCAE 3	-	Fréquent
Grade CTCAE 4	-	Peu fréquent
Elévation de l'amylase ¹	-	Très fréquent
Grade CTCAE 3	-	Fréquent
Grade CTCAE 4	-	Fréquent
Nausées	Très fréquent	-
Grade CTCAE ≥3	Peu fréquent	-
Constipation	-	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	-	N/A ⁵
Affections hépatobiliaires		
Elévation de l'alanine aminotransférase ¹	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	Fréquent	Peu fréquent
Elévation de l'aspartate aminotransférase ¹	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	N/A ⁵	Peu fréquent
Affections musculo-squelettique et des tissus conjonctifs		
Elévation de la créatine phosphokinase sanguine ¹	-	Très fréquent
Grade CTCAE 3	-	Fréquent
Grade CTCAE 4	-	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Elévation de la créatinine sanguine ¹	-	Très fréquent
Grade CTCAE 3	-	Fréquent
Grade CTCAE 4	-	N/A ⁵
¹	La fréquence est basée sur l'apparition ou l'aggravation d'anomalies biologiques comparé à l'état initial.	
²	La pancytopenie est définie comme un taux d'hémoglobine <100 g/l, un nombre de plaquettes <100 x 10 ⁹ /l, et un nombre de neutrophiles <1,5 x 10 ⁹ /l (ou un faible nombre de globules blancs de grade 2 si le nombre de neutrophiles est manquant), simultanément lors de la même évaluation en laboratoire.	
³	CTCAE Version 4.03.	
⁴	Le sepsis de grade ≥3 inclut 20 évènements (10 %) de grade 5.	
⁵	Non Applicable : aucun cas rapporté	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Anémie

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian jusqu'à apparition d'une anémie de grade CTCAE ≥ 2 a été de 1,5 mois. Un patient (0,3 %) a arrêté le traitement en raison d'une anémie.

Chez les patients recevant ruxolitinib, les diminutions moyennes de l'hémoglobine ont atteint un nadir d'environ 10 g/litre en dessous de la valeur initiale après 8 à 12 semaines de traitement et les taux ont ensuite augmenté progressivement pour atteindre un nouvel état d'équilibre inférieur d'environ 5 g/litre à la valeur initiale. Ce schéma a été observé quel que soit le statut transfusionnel des patients pendant le traitement.

Dans l'étude randomisée contrôlée *versus* placebo COMFORT-I, 60,6 % des patients atteints de MF traités par Jakavi et 37,7 % des patients atteints de MF sous placebo ont reçu des transfusions de globules rouges pendant le traitement. Dans l'étude COMFORT-II, le taux de transfusions de culot globulaire a été de 53,4 % dans le groupe Jakavi et de 41,1 % dans le groupe « meilleur traitement disponible ».

Durant la période de randomisation des études pivots, l'anémie a été moins fréquente chez les patients atteints de PV que chez les patients atteints de MF (40,8 % *versus* 82,4 %). Des événements de grade CTCAE 3 et 4 ont été rapportés chez 2,7 % des patients de la population présentant une PV, tandis que chez les patients présentant une MF, la fréquence était de 42,56 %.

Dans les études de phase 3 sur la GvHD aiguë et chronique, une anémie de grade CTCAE 3 a été rapportée chez respectivement 47,7 % et 14,8 % des patients.

Thrombopénie

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian d'apparition d'une thrombopénie a été d'environ 8 semaines chez les patients ayant développé une thrombopénie de grade 3 ou 4. En général, la thrombopénie a été réversible avec une réduction de la dose ou l'interruption du traitement. Le délai médian de récupération d'un taux de plaquettes supérieur à 50 000/mm³ a été de 14 jours. Au cours de la période de randomisation, des transfusions de plaquettes ont été réalisées chez 4,7 % des patients recevant ruxolitinib et 4,0 % des patients recevant les traitements comparateurs. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'une thrombopénie ont été de 0,7 % chez les patients recevant ruxolitinib et 0,9 % des patients recevant les traitements comparateurs. La fréquence des thrombopénies de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients qui avaient un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³ avant l'instauration du traitement par ruxolitinib que chez ceux dont le taux de plaquettes était supérieur à 200 000/mm³ (64,2 % *versus* 38,5 %).

Durant la période de randomisation des études pivots, le taux de patients présentant une thrombocytopénie était plus faible dans la population atteinte de PV (16,8 %) comparativement à la population atteinte de MF (69,8 %). La fréquence des thrombocytopénies sévères (c'est-à-dire de grade CTCAE 3 et 4) était plus faible chez les patients atteints de PV (2,7 %) que chez les patients atteints de MF (11,6 %).

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë, une thrombopénie de grade 3 et 4 a été observée chez respectivement 31,3 % et 47,7 % des patients. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique, les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (5,9 % et 10,7 %) que dans la GvHD aiguë.

Neutropénie

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian d'apparition d'une neutropénie a été d'environ 12 semaines chez les patients ayant développé une neutropénie de grade 3 ou 4. Au cours de la période de randomisation, des interruptions du traitement ou des réductions de dose dues à une neutropénie ont été rapportées chez 1,0 % des patients et 0,3 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'une neutropénie.

Durant la période de randomisation des études de phase 3 chez les patients atteints de PV, une neutropénie a été rapportée chez 1,6 % des patients exposés au ruxolitinib contre 7% des patients sous traitements de référence. Dans le bras ruxolitinib, un patient a développé une neutropénie de grade CTCAE 4. Lors du suivi prolongé des patients traités par ruxolitinib, 2 patients ont développé une neutropénie de grade CTCAE 4.

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë, une neutropénie de grade 3 et 4 a été observée chez respectivement 17,9 % et 20,6 % des patients. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique, les cas de neutropénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (9,5 % et 6,7 %) que dans la GvHD aiguë.

Saignements

Dans les études pivots de phase III dans la MF, des événements hémorragiques (incluant des événements intracrâniens et digestifs, ecchymoses et autres saignements) ont été rapportés chez 32,6 % des patients exposés à ruxolitinib et 23,2 % des patients exposés aux traitements de référence (placebo ou meilleur traitement disponible). La fréquence des événements de grade 3-4 a été similaire chez les patients traités par ruxolitinib et chez les patients recevant les traitements de référence (4,7 % *versus* 3,1 %). La plupart des patients avec des événements hémorragiques survenus au cours du traitement ont rapporté des ecchymoses (65,3 %). Les ecchymoses ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par ruxolitinib *versus* les traitements de référence (21,3 % *versus* 11,6 %). Des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées chez 1 % des patients exposés à ruxolitinib et 0,9 % des patients exposés aux traitements de référence. Des hémorragies digestives ont été rapportées chez 5,0 % des patients exposés à ruxolitinib *versus* 3,1 % des patients exposés aux traitements de référence. D'autres événements hémorragiques (incluant des événements tels qu'épistaxis, hémorragie post opératoire et hématurie) ont été rapportés chez 13,3 % des patients traités par ruxolitinib et 10,3 % des patients traités par les traitements de référence.

Au cours du suivi à long terme des études cliniques de phase 3 dans la MF, la fréquence cumulée des saignements a augmenté proportionnellement à l'allongement du temps de suivi. Les ecchymoses étaient les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés (33,3%). Les hémorragies intracrâniennes et digestives ont été rapportées respectivement chez 1,3% et 10,1% des patients.

Durant la période comparative des études de phase 3 chez les patients atteints de PV, des événements hémorragiques (incluant hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymoses et autres saignements) ont été rapportés chez 16,8 % des patients traités par ruxolitinib, chez 15,3 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 12,0% des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2. Les ecchymoses ont été rapportées chez 10,3% des patients traités par ruxolitinib, chez 8,1% des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 2,7% des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2. Aucune hémorragie intracrânienne ou digestive n'a été rapportée chez les patients recevant ruxolitinib. Un patient traité par ruxolitinib a présenté un événement hémorragique de grade 3 (hémorragie post-opératoire) ; aucun saignement de grade 4 n'a été rapporté. D'autres événements hémorragiques (incluant des événements tels qu'épistaxis, hémorragie post-opératoire, saignement gingival) ont été rapportés chez 8,7 % des patients traités par ruxolitinib, chez 6,3 % des patients traités par le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 6,7% des patients traités par le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2.

Au cours du suivi à long terme des études cliniques de phase 3 dans la PV, la fréquence cumulée des saignements a augmenté proportionnellement à l'allongement du temps de suivi. Les ecchymoses étaient les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés (17,4%). Les hémorragies intracrâniennes et digestives ont été rapportées respectivement chez 0,3% et 3,5% des patients.

Durant la période comparative de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë, des événements hémorragiques ont été rapportés chez 25,0 % et 22,0 % des patients traités dans les bras ruxolitinib et meilleur traitement disponible, respectivement. Les sous-groupes d'événements hémorragiques ont généralement été similaires entre les bras de traitement : ecchymoses (5,9 % dans le bras ruxolitinib *versus* 6,7 % dans le bras meilleur traitement disponible), événements gastro-intestinaux (9,2 % *versus* 6,7 %) et autres événements hémorragiques (13,2 % *versus* 10,7 %). Les événements hémorragiques intracrâniens ont été rapportés chez 0,7 % des patients dans le bras meilleur traitement disponible et chez aucun patient dans le bras ruxolitinib.

Durant la période comparative de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique, des événements hémorragiques ont été rapportés chez 11,5 % et 14,6 % des patients traités dans les bras ruxolitinib et meilleur traitement disponible, respectivement. Les sous-groupes d'évènements hémorragiques ont généralement été similaires entre les bras de traitement : ecchymoses (4,2 % dans le bras ruxolitinib versus 2,5 % dans le bras meilleur traitement disponible), évènements gastro-intestinaux (1,2 % versus 3,2 %) et autres évènements hémorragiques (6,7 % versus 10,1 %). Aucun évènement hémorragique intracrânien n'a été rapporté dans l'un ou l'autre bras de traitement.

Infections

Dans les études pivots de phase III dans la MF, une infection des voies urinaires de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 1,0 % des patients, un zona chez 4,3 % et une tuberculose chez 1,0 %. Dans les essais cliniques de phase III, un sepsis a été rapporté chez 3,0% des patients. Un suivi prolongé des patients traités par le ruxolitinib n'a montré aucune tendance vers une augmentation du taux de sepsis au cours du temps.

Durant la période de randomisation des études de phase 3 chez les patients atteints de PV, une (0,5 %) infection urinaire de grade CTCAE 3 a été rapportée et aucune de grade CTCAE 4. Le taux de zonas était similaire chez les patients atteints de PV (4,3 %) comparativement aux patients atteints de MF (4,0 %). Un cas de névralgie post-herpétique de grade CTCAE 3 a été observé parmi les patients atteints de PV. Une pneumonie a été rapportée chez 0,5% des patients traités par ruxolitinib versus 1,6% des patients sous traitements de référence. Aucun cas de septicémie ou de tuberculose n'a été rapporté chez les patients du bras ruxolitinib.

Au cours du suivi à long terme des études cliniques de phase 3 dans la PV, les infections les plus fréquemment rapportées étaient les infections urinaires (11,8%), le zona (14,7%) et la pneumonie (7,1%). Une septicémie a été rapportée chez 0,6% des patients. Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté lors du suivi à long terme.

Dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë, durant la *période comparative*, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 9,9 % (grade ≥ 3 ; 3,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,7 % (grade ≥ 3 ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 28,3 % (grade ≥ 3 ; 9,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 24,0 % (grade ≥ 3 ; 10,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des évènements de sepsis ont été rapportés chez 12,5 % (grade ≥ 3 ; 11,1 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 8,7 % (grade ≥ 3 ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection au virus BK a été rapportée uniquement dans le bras ruxolitinib chez 3 patients dont un évènement de grade 3. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 17,9 % (grade ≥ 3 ; 6,5 %) des patients et des infections au CMV ont été rapportées chez 32,3 % (grade ≥ 3 ; 11,4 %) des patients. Une infection par CMV avec atteinte des organes a été observée chez un très petit nombre de patients ; une colite à CMV, une entérite à CMV et une infection gastro-intestinale par le CMV de tout grade ont été rapportées chez respectivement quatre, deux et un patient. Des évènements de sepsis, incluant un choc septique, de tout grade ont été rapportés chez 25,4 % (grade ≥ 3 ; 21,9 %) des patients.

Dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique, durant la *période comparative*, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 8,5 % (grade ≥ 3 ; 1,2 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection par le virus BK a été rapportée chez 5,5 % (grade ≥ 3 ; 0,6 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 1,3 % du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 9,1 % (grade ≥ 3 ; 1,8 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,8 % (grade ≥ 3 ; 1,9 %) du bras meilleur traitement disponible. Des évènements de sepsis ont été rapportés chez 2,4 % (grade ≥ 3 ; 2,4 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade ≥ 3 ; 5,7 %) du bras meilleur traitement disponible. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires et des infections par le virus BK ont été rapportées chez respectivement 9,3 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) et 4,9 % (grade ≥ 3 ; 0,4 %) des patients. Des infections par le CMV et des évènements de sepsis ont été rapportés chez respectivement 8,8 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) et 3,5 % (grade ≥ 3 ; 3,5 %) des patients.

Elévation de la lipase

Durant la période randomisée de l'étude RESPONSE, l'aggravation des valeurs de la lipase était plus importante dans le bras ruxolitinib que dans le bras contrôle, principalement en raison des différences pour les élévations de grade 1 (18,2% versus 8,1%). Les élévations de grade ≥ 2 étaient similaires entre les deux bras de traitement. Dans l'étude RESPONSE 2, les fréquences étaient comparables entre le bras ruxolitinib et le bras contrôle (10,8% versus 8%). Au cours du suivi à long terme des études de phase 3 dans la PV, des élévations des valeurs de la lipase de grade 3 et de grade 4 ont été rapportées chez 7,4% et 0,9% des patients. Aucun signe ou symptôme concomitant de pancréatite avec élévation des valeurs de la lipase n'a été rapporté chez ces patients.

Dans les études de phase 3 dans la MF, des valeurs élevées de la lipase ont été rapportées chez 18,7% et 19,3% des patients dans les bras ruxolitinib contre respectivement 16,6% et 14,0% dans les bras contrôle des études COMFORT-I et COMFORT-II. Aucun signe ou symptôme concomitant de pancréatite n'a été rapporté chez les patients présentant des valeurs élevées de la lipase.

Durant la *période comparative* de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë, l'apparition ou l'aggravation de valeurs anormales de lipase ont été rapportées chez 19,7 % des patients du bras ruxolitinib comparé aux 12,5 % du bras meilleur traitement disponible, les élévations de grade 3 (3,1 % versus 5,1 %) et de grade 4 (0 % versus 0,8 %) correspondantes étaient similaires. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des valeurs élevées de la lipase ont été rapportées chez 32,2 % des patients ; des grades 3 et 4 ayant été rapportés chez respectivement 8,7 % et 2,2 % des patients.

Durant la *période comparative* de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique, l'apparition ou l'aggravation de valeurs anormales de lipase ont été rapportées chez 32,1 % des patients du bras ruxolitinib comparé aux 23,5 % du bras meilleur traitement disponible, les élévations de grade 3 (10,6 % versus 6,2 %) et de grade 4 (0,6 % versus 0 %) correspondantes étaient similaires. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des valeurs élevées de la lipase ont été rapportées chez 35,9 % des patients ; des grades 3 et 4 ayant été rapportés chez respectivement 9,5 % et 0,4 % des patients.

Elévation de la pression artérielle systolique

Dans les études cliniques pivots de phase III chez les patients atteints de MF, une élévation de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg par rapport à la valeur initiale a été enregistrée chez 31,5 % des patients lors d'au moins une visite *versus* 19,5 % des patients recevant le produit témoin. Dans l'étude COMFORT-I (patients atteints de MF), l'élévation moyenne de la PA systolique par rapport à la valeur initiale a été de 0 à 2 mmHg sous ruxolitinib *versus* une baisse de 2 à 5 mmHg dans le groupe placebo. Dans l'étude COMFORT-II, les valeurs moyennes ont montré peu de différence entre les patients traités par le ruxolitinib et les patients atteints de MF recevant le produit témoin.

Durant la période de randomisation de l'étude pivot chez les patients atteints de PV, l'élévation moyenne de la pression artérielle systolique a été de 0,65 mmHg dans le bras ruxolitinib *versus* une baisse de 2 mmHg dans le bras BAT.

Patients pédiatriques

La sécurité a été analysée sur un total de 20 patients âgés de 12 à < 18 ans atteints de GvHD : 9 patients (5 dans le bras ruxolitinib et 4 dans le bras meilleur traitement disponible) issus de l'étude REACH2 et 11 patients (4 dans le bras ruxolitinib et 7 dans le bras meilleur traitement disponible) issus de l'étude REACH3. Sur la base d'une exposition similaire observée chez les adolescents et les adultes, la sécurité du ruxolitinib à la dose recommandée de 10 mg deux fois par jour est similaire en fréquence et sévérité.

Personnes âgées

La sécurité a été analysée sur un total de 29 patients dans l'étude REACH2 et 25 patients dans l'étude REACH3, âgés de > 65 ans et traités par ruxolitinib. Dans l'ensemble, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié et le profil de sécurité chez les patients âgés > 65 ans est généralement cohérent avec celui des patients âgés de 18 à 65 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par Jakavi. Des doses uniques allant jusqu'à 200 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. L'administration répétée de doses supérieures à la dose recommandée est associée à une augmentation de l'insuffisance médullaire incluant leucopénie, anémie et thrombopénie. Un traitement de soutien approprié doit être administré.

L'hémodialyse n'est pas susceptible d'améliorer l'élimination du ruxolitinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC : L01EJ01

Mécanisme d'action

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2 (valeurs CI_{50} de respectivement 3,3 nm et 2,8 nm pour les enzymes JAK1 et JAK2). Ces enzymes sont impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.

La MF et la PV sont des néoplasies myéloprolifératives connues pour être associées à une dérégulation de la signalisation JAK1 et JAK2. On pense que la base de cette dérégulation inclut des taux élevés de cytokines circulantes qui activent la voie JAK/STAT, des mutations activatrices telles que JAK2-V617F et l'inactivation de mécanismes régulateurs négatifs. Une dérégulation de la signalisation JAK est observée chez les patients atteints de MF, quel que soit le statut mutationnel JAK2-V617F. Des mutations activatrices de JAK2 (V617F ou exon 12) sont retrouvées chez plus de 95 % des patients atteints de PV.

Le ruxolitinib inhibe la signalisation JAK/STAT et la prolifération cellulaire de modèles de cellules d'hémopathies malignes dépendantes des cytokines, ainsi que des cellules Ba/F3 rendues indépendantes des cytokines en exprimant la protéine mutée JAK2V617F, avec des CI_{50} de 80 à 320 nm.

Les voies de signalisation JAK-STAT jouent un rôle dans la régulation du développement, de la prolifération, et de l'activation de plusieurs types de cellules immunitaires importantes pour la pathogenèse de la GvHD.

Effets pharmacodynamiques

Le ruxolitinib inhibe la phosphorylation de STAT3 induite par les cytokines dans le sang total des volontaires sains, des patients atteints de MF et des patients atteints de PV. Chez des volontaires sains et des patients atteints de MF, l'inhibition de la phosphorylation de STAT3 par le ruxolitinib a été maximale 2 heures après l'administration et elle est revenue à des valeurs proches des valeurs initiales en 8 heures, ce qui indique l'absence d'accumulation de la molécule mère ou des métabolites actifs.

Chez les patients atteints de MF, les élévations initiales des marqueurs inflammatoires associés aux symptômes constitutionnels tels que le TNF α , l'IL-6 et la CRP ont diminué après le traitement par le ruxolitinib. Les patients atteints de MF ne sont pas devenus réfractaires aux effets pharmacodynamiques du ruxolitinib au cours du temps. De même, les patients atteints de PV présentaient des élévations initiales des marqueurs inflammatoires, qui ont diminué après le traitement par ruxolitinib.

Une étude approfondie de l'intervalle QT chez des volontaires sains, n'a pas montré de signes d'un effet sur l'allongement du QT/QTc par le ruxolitinib après administration de doses uniques allant jusqu'à la dose suprathérapeutique de 200 mg, ce qui indique que le ruxolitinib n'a pas d'effet sur la repolarisation cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

Myélofibrose

Deux études de phase III randomisées (COMFORT-I et COMFORT-II) ont été menées chez des patients atteints de MF (MF primitive, MF secondaire à une maladie de Vaquez ou MF secondaire à une thrombocythémie essentielle). Dans les deux études, les patients présentaient une splénomégalie palpable de plus de 5 cm en dessous du rebord costal et une classification pronostique de risque intermédiaire-2 ou élevé selon les critères de consensus de l'*International Working Group* (IWG). La dose initiale de Jakavi était basée sur la numération plaquettaire. Les patients dont les taux de plaquettes étaient $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ n'étaient pas éligibles pour le recrutement dans les études COMFORT mais 69 patients ont été recrutés dans l'étude EXPAND, une étude de Phase Ib, ouverte, de détermination de la dose chez les patients atteints de MF (MF primaire, MF secondaire à la maladie de Vaquez ou MF secondaire à la thrombocythémie essentielle) et des taux de plaquettes initiaux $\geq 50\,000$ et $< 100\,000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 309 patients qui étaient réfractaires ou n'étaient pas candidats au traitement disponible. Le critère d'efficacité principal était le pourcentage de patients obtenant à la semaine 24 une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate, mesuré par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou Tomodensitométrie (TDM), par rapport au début de l'étude.

Les critères secondaires étaient la durée du maintien d'une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate par rapport au début de l'étude, le pourcentage de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du score total de symptômes, les modifications des scores totaux de symptômes à la semaine 24 par rapport au score initial, évalué à l'aide du carnet patient *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF) v2.0 modifié et la survie globale.

COMFORT-II était une étude randomisée en ouvert menée chez 219 patients. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir ruxolitinib ou le meilleur traitement disponible (BAT - *Best available therapy*). Dans le groupe BAT, 47 % des patients ont reçu de l'hydroxyurée et 16 % des corticoïdes. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients obtenant à la semaine 48 une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate, mesuré par IRM ou TDM, par rapport au début de l'étude.

Les critères secondaires incluaient le pourcentage de patients obtenant une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate à la semaine 24 par rapport au début de l'étude et la durée du maintien d'une réduction $\geq 35\%$ par rapport au volume initiale de la rate.

Dans les études COMFORT-I et COMFORT-II, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables entre les groupes de traitement.

Tableau 6 Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude à la semaine 24 dans l'étude COMFORT-I et à la semaine 48 dans l'étude COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N = 155)	Placebo (N = 153)	Jakavi (N = 144)	Meilleur traitement disponible (N = 72)
Temps d'évaluation	Semaine 24		Semaine 48	
Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 35 % du volume de la rate	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalles de confiance à 95 %	34,1-50,1	0-3,6	21,3-36,6	0,0-5,0
Valeur <i>P</i>	< 0,0001		< 0,0001	

Un pourcentage significativement plus élevé de patients du groupe Jakavi a obtenu une réduction ≥ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude (Tableau 6), quel que soit le statut mutationnel JAKV617F (Tableau 7) ou le sous-type de la maladie (MF primitive, MF secondaire à une maladie de Vaquez, MF secondaire à une thrombocythémie essentielle).

Tableau 7 Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude en fonction du statut mutationnel JAK (population évaluable pour la tolérance)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Meilleur traitement disponible	
Statut mutationnel JAK	Positif (N = 113) n (%)	Négatif (N = 40) n (%)	Positif (N = 121) n (%)	Négatif (N = 27) n (%)	Positif (N = 110) n (%)	Négatif (N = 35) n (%)	Positif (N = 49) n (%)	Négatif (N = 20) n (%)
Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 35 % du volume de la rate	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Temps d'évaluation	Après 24 semaines				Après 48 semaines			

La probabilité de maintenir la réponse obtenue sur la rate (réduction ≥ 35 %) sous Jakavi pendant au moins 24 semaines a été de 89 % dans l'étude COMFORT-I et de 87 % dans l'étude COMFORT-II ; la probabilité de maintenir la réponse obtenue sur la rate pendant au moins 48 semaines a été de 52 % dans l'étude COMFORT-II.

Dans l'étude COMFORT-I, 45,9 % des sujets du groupe Jakavi ont obtenu une amélioration ≥ 50 % du score total de symptômes à la semaine 24 par rapport au début de l'étude (évalué à l'aide du carnet patient MFSAF v2.0), contre 5,3 % des sujets du groupe placebo ($p < 0,0001$ en utilisant le test du Chi²). La variation moyenne de l'état de santé général à la semaine 24, évalué au moyen du questionnaire EORTC QLQ C30, était de +12,3 pour Jakavi et de -3,4 pour le placebo ($p < 0,0001$).

Dans l'étude COMFORT-I, après un suivi médian de 34,3 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 27,1 % contre 35,1 % chez les patients randomisés dans le bras placebo ; HR 0,687; 95 % IC 0,459-1,029 ; $p = 0,0668$.

Dans l'étude COMFORT-I, après un suivi médian de 61,7 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 44,5 % (69 patients sur 155) versus 53,2 % (82 sur 154) chez les patients randomisés dans le groupe placebo. Une réduction de 31% du risque de décès a été observée dans le bras ruxolitinib comparé au bras placebo (HR 0,69; 95 % IC 0,50-0,96; $p = 0,025$).

Dans l'étude COMFORT-II, après un suivi médian de 34,7 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 19,9 % contre 30,1 % chez les patients randomisés dans le bras meilleur traitement disponible (BAT) ; HR 0,48; 95 % IC 0,28-0,85 ; $p = 0,009$. Dans les deux études, les taux de mortalité moins élevés constatés dans le bras ruxolitinib étaient principalement liés aux résultats obtenus dans les sous-groupes myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez et myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.

Dans l'étude COMFORT-II, après un suivi médian de 55,9 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 40,4 % (59 patients sur 146) versus 47,9 % (35 patients sur 73) chez les patients randomisés dans le bras meilleur traitement disponible (BAT). Une réduction de 33 % du risque de décès a été observée dans le bras ruxolitinib comparé au bras BAT (HR 0,67; 95 % IC 0,44-1,02; $p = 0,062$).

Maladie de Vaquez

Une étude de phase 3 (RESPONSE) randomisée, en ouvert, contrôlée versus traitement actif a été menée chez 222 patients atteints de PV résistants ou intolérants à l'hydroxyurée, définis sur la base des critères publiés par le groupe de travail international ELN (European LeukemiaNet). 110 patients ont été randomisés dans le bras ruxolitinib et 112 patients dans le bras BAT. La dose initiale de Jakavi était de 10 mg deux fois par jour. Les doses ont ensuite été adaptées pour chaque patient en fonction de la tolérance et de l'efficacité, avec une dose maximale de 25 mg deux fois par jour. Le meilleur traitement disponible était choisi par l'investigateur individuellement pour chaque patient et incluait : l'hydroxyurée (59,5 %), l'interféron/interféron pégylé (11,7 %), l'anagrélide (7,2 %), le pipobroman (1,8 %) et l'observation (15,3 %).

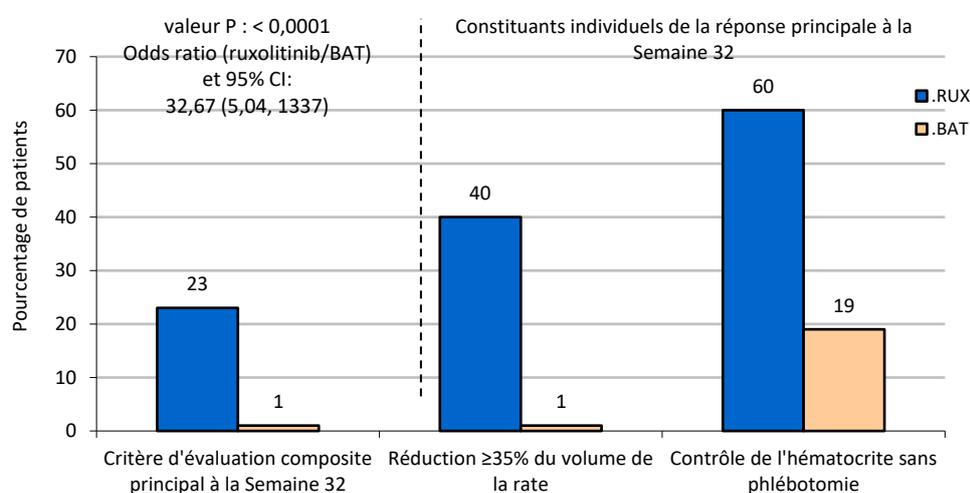
Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 60 ans (compris entre 33 et 90 ans). Les patients du bras ruxolitinib présentaient un diagnostic de PV depuis une durée médiane de 8,2 ans et avaient précédemment reçu de l'hydroxyurée pendant une durée médiane d'environ 3 ans. La plupart des patients (>80 %) avait subi au moins deux phlébotomies au cours des 24 semaines précédant la sélection. Les données comparatives concernant la survie à long terme et l'incidence des complications de la maladie ne sont pas disponibles.

Le critère d'évaluation principal composite était la proportion de patients obtenant à la fois une non-éligibilité à la phlébotomie (contrôle de l'hématocrite - HCT) et une réduction ≥ 35 % du volume de la rate entre le début de l'étude et la semaine 32. L'éligibilité à la phlébotomie était définie comme un HCT confirmé > 45 %, c'est-à-dire au moins 3 points de pourcentage plus élevée que l'HCT obtenu au début de l'étude ou un HCT confirmé > 48 %, selon la valeur la plus faible. Les principaux critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients obtenant le critère d'évaluation principal et ne présentant toujours pas de progression à la semaine 48, ainsi que la proportion de patients obtenant une rémission hématologique complète à la semaine 32.

L'étude a atteint son objectif principal et une proportion plus élevée de patients du groupe Jakavi a obtenu le critère d'évaluation principal composite et chacun de ses composants individuels. Un nombre significativement plus élevé de patients traités par Jakavi (23 %) a obtenu une réponse primaire ($p < 0,0001$) comparativement au meilleur traitement disponible (0,9 %). Le contrôle de l'hématocrite a été obtenu chez 60 % des patients du bras Jakavi, contre 18,8 % du bras BAT, et une réduction ≥ 35 % du volume de la rate a été obtenue chez 40 % des patients du bras Jakavi contre 0,9 % des patients du bras BAT (Figure 1).

Les deux principaux critères d'évaluation secondaires étaient également atteints. La proportion de patients obtenant une rémission hématologique complète était de 23,6 % sous Jakavi contre 8,0 % sous BAT ($p = 0,0013$) et la proportion de patients obtenant une réponse primaire durable à la semaine 48 était de 20 % sous Jakavi et 0,9 % sous le meilleur traitement disponible ($p < 0,0001$).

Figure 1 Patients atteignant le critère d'évaluation principal et les composants du critère d'évaluation principal à la semaine 32



Le poids des symptômes a été évalué en utilisant le carnet patient électronique du score total de symptômes MPN-SAF, qui consistait en 14 questions. À la semaine 32, 49 % et 64 % des patients traités par ruxolitinib ont respectivement obtenu une réduction ≥ 50 % de TSS-14 et de TSS-5, contre seulement 5 % et 11 % des patients sous le meilleur traitement disponible.

La perception du bénéfice du traitement a été mesurée en utilisant le questionnaire PGIC (Patient Global Impression of Change – impression globale de changement par le patient). 66 % des patients traités par ruxolitinib contre 19 % des patients traités par BAT ont indiqué une amélioration dès quatre semaines après le début du traitement. L'amélioration de la perception du bénéfice du traitement était également supérieure chez les patients traités par ruxolitinib à la semaine 32 (78 % *versus* 33 %).

Des analyses additionnelles de l'étude RESPONSE évaluant la durée de réponse ont été menées à la semaine 80 et à la semaine 256 après randomisation. Parmi les 25 patients ayant atteint une réponse primaire à la semaine 32, 3 patients avaient ensuite progressé à la semaine 80 et 6 patients à la semaine 256. La probabilité de maintien de la réponse de la semaine 32 jusqu'à la semaine 80 et 256 était respectivement de 92% et 74% (voir Tableau 8).

Tableau 8 Maintien de la réponse primaire dans l'étude RESPONSE

	Semaine 32	Semaine 80	Semaine 256
Réponse primaire atteinte à la semaine 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Patients ayant maintenu leur réponse primaire	n/a	22/25	19/25
Probabilité de maintien de la réponse primaire	n/a	92%	74%
* Selon le critère de jugement composite de la réponse primaire : non éligibilité à la phlébotomie (contrôle de l'hématocrite) et réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate par rapport à la valeur initiale. n/a: non applicable			

Une deuxième étude de phase 3b, randomisée, en ouvert, contrôlée versus traitement actif (RESPONSE 2) a été menée chez 149 patients atteints de PV qui étaient résistants ou intolérants à l'hydroxyurée mais ne présentant pas de splénomégalie palpable. Le critère primaire définit par la proportion de patients (non-éligibles à la phlébotomie) ayant obtenu un contrôle de l'HCT à la semaine 28 a été atteint (62,2% dans le bras Jakavi contre 18,7% dans le bras BAT). Le principal critère secondaire définit comme la proportion de patients ayant obtenu une rémission hématologique complète à la semaine 28 a lui aussi été atteint (23,0% dans le bras Jakavi contre 5,3% dans le bras BAT).

Maladie du greffon contre l'hôte

Deux études randomisées de phase 3, ouvertes, multicentriques ont été menées pour étudier Jakavi chez des patients de 12 ans et plus présentant une GvHD aiguë (REACH2) et une GvHD chronique (REACH3) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allo-CSH) et une réponse insuffisante aux corticostéroïdes et/ou à d'autres traitements systémiques. La dose initiale de Jakavi était de 10 mg deux fois par jour.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Dans l'étude REACH2, 309 patients de grade II à IV réfractaire aux corticostéroïdes, présentant une GvHD aiguë ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir Jakavi ou le meilleur traitement disponible. Les patients ont été stratifiés selon la sévérité de la GvHD aiguë au moment de la randomisation. Un état réfractaire aux corticostéroïdes a été défini comme une progression de la maladie **après au moins 3 jours de traitement, l'absence de réponse après 7 jours de traitement ou l'impossibilité de réduire la dose de corticostéroïdes.**

Le meilleur traitement disponible a été choisi par l'investigateur au cas par cas et incluait globuline anti-thymocyte (GAT), photophérèse extracorporelle (PEC), cellules stromales mésenchymateuses (CSM), méthotrexate (MTX) à faible dose, mycophénolate mofétil (MMF), inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus), étanercept, ou infliximab.

En plus de Jakavi ou du meilleur traitement disponible, les patients pouvaient avoir reçu un traitement de soutien standard pour greffe de cellules souches allogéniques incluant des médicaments anti-infectieux et une transfusion de soutien. Le ruxolitinib a été ajouté à l'utilisation continue de corticostéroïdes et/ou des inhibiteurs de la calcineurine (ICNs) comme la cyclosporine ou le tacrolimus et/ou des traitements par corticostéroïdes topiques ou par inhalation, conformément aux directives de l'établissement.

Les patients ayant reçu un traitement systémique antérieur autre que les corticostéroïdes et les ICN pour la GvHD aiguë pouvaient être éligibles à l'inclusion dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et des ICN, les médicaments systémiques antérieurs pour la GvHD aiguë ne pouvaient être poursuivis que s'ils étaient utilisés pour la prophylaxie de la GvHD aiguë (c'est-à-dire commencé avant le diagnostic de GvHD aiguë) conformément à la pratique médicale courante.

Les patients sous le meilleur traitement disponible pouvaient passer au ruxolitinib après le jour 28 s'ils répondaient aux critères suivants :

- N'ont pas répondu à la définition du critère principal de réponse (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) au jour 28 ; OU
- Ont perdu la réponse par la suite et ont répondu aux critères de progression, de réponse mixte ou d'absence de réponse, nécessitant un nouveau traitement immunosuppresseur systémique supplémentaire pour la GvHD aiguë, ET
- N'a pas présenté de signes/symptômes de GvHD chronique.

Une diminution de la dose de Jakavi a été autorisée après la visite du jour 56 pour les patients répondant au traitement.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'état initial étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 54 ans (compris entre 12 et 73 ans). L'étude a inclus 2,9 % d'adolescents, 59,2 % de patients de sexe masculin et 68,9 % de patients caucasiens. La majorité des patients inclus présentaient une pathologie maligne sous-jacente.

La sévérité de la GvHD aiguë était de grade II chez 34 % et 34 %, de grade III chez 46 % et 47 %, et de grade IV chez 20 % et 19 % des bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement.

Les causes de la réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible ont été i) échec à obtenir une réponse après 7 jours de traitement par corticostéroïdes (46,8 % et 40,6 %, respectivement), ii) échec de la diminution des corticostéroïdes (30,5 % et 31,6 %, respectivement) ou iii) progression de la pathologie après 3 jours de traitement (22,7 % et 27,7 %, respectivement).

Parmi tous les patients, les organes les plus fréquemment atteints par la GvHD aiguë étaient la peau (54,0 %) et la partie inférieure du tractus gastro-intestinal (68,3 %). Dans le bras Jakavi, plus de patients ont présentés des atteintes de la peau (60,4 %) et du foie (23,4 %) dues à la GvHD aiguë que dans le bras meilleur traitement disponible (peau : 47,7 % et foie : 16,1 %).

Les traitements systémiques antérieurs de la GvHD aiguë les plus fréquemment utilisés étaient des corticostéroïdes + ICNs (49,4 % dans le bras Jakavi et 49,0 % dans le bras meilleur traitement disponible).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRG) au jour 28, défini comme étant la proportion de patients de chaque bras ayant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) sans que des traitements systémiques supplémentaires soient nécessaires en raison d'une progression plus précoce, d'une réponse mixte ou d'une absence de réponse basée sur l'évaluation de l'investigateur, suivant les critères de Harris et al. (2016).

Le principal critère d'évaluation secondaire était la proportion de patients ayant atteint une RC ou une RP au jour 28 et ayant maintenu une RC ou une RP au jour 56.

REACH2 a atteint son objectif principal. Le TRG au jour 28 du traitement a été plus élevé dans le bras Jakavi (62,3 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (39,4 %). Il y a eu une différence statistiquement significative entre les bras de traitement (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié $p < 0,0001$, bilatéral, OR : 2,64 ; IC 95 % : 1,65, 4,22).

Il y a aussi eu une proportion plus élevée de répondeurs complets dans le bras Jakavi (34,4 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (19,4 %).

Le TRG au jour 28 était de 76 % pour la GvHD de grade II, 56 % pour la GvHD de grade III, et 53 % pour la GvHD de grade IV dans le bras Jakavi, et de 51 % pour la GvHD de grade II, 38 % pour la GvHD de grade III, et 23 % pour la GvHD de grade IV dans le bras meilleur traitement disponible.

Parmi les patients non répondeurs au jour 28 dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, 2,6 % et 8,4 % présentaient une progression de la maladie, respectivement.

Les résultats globaux sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 Taux de réponse global au jour 28 dans REACH2

	Jakavi N=154		Meilleur traitement disponible N=155	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Réponse globale	96 (62,3)	54,2 - 70,0	61 (39,4)	31,6 - 47,5
OR (IC 95%)	2,64 (1,65 - 4,22)			
Valeur p (bilatéral)	p < 0.0001			
Réponse complète	53 (34,4)		30 (19,4)	
Réponse partielle	43 (27,9)		31 (20,0)	

L'étude a atteint son principal critère d'évaluation secondaire basé sur l'analyse des données primaires (date de clôture des données : 25-juillet-2019). Le TRG durable au jour 56 était de 39,6 % (IC 95 % : 31,8 - 47,8) dans le bras Jakavi et de 21,9 % (IC 95 % : 15,7 - 29,3) dans le bras meilleur traitement disponible. Il y avait une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement (OR : 2,38 ; IC 95 % : 1,43 - 3,94 ; p=0,0007). La proportion de patients avec RC était de 26,6 % dans le bras Jakavi, contre 16,1 % dans le bras meilleur traitement disponible. Au total, 49 patients (31,6 %) à l'origine randomisés dans le bras meilleur traitement disponible sont passés dans le bras Jakavi.

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

Dans REACH3, 329 patients présentant une GvHD chronique modérée ou sévère réfractaire aux corticostéroïdes ont été randomisés selon un ratio de 1:1 entre Jakavi ou le meilleur traitement disponible. Les patients ont été stratifiés selon la sévérité de la GvHD chronique au moment de la randomisation. Un état réfractaire aux corticostéroïdes a été déterminé lorsque les patients ne présentaient pas de réponse ou une progression de la maladie après 7 jours, ou une persistance de la maladie pendant 4 semaines ou un échec de réduction de la dose de corticostéroïde à deux reprises.

Le meilleur traitement disponible a été choisi par l'investigateur au cas par cas et incluait photophérèse extracorporelle (PEC), méthotrexate (MTX) à faible dose, mycophénolate mofétil (MMF), inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatine, imatinib ou ibrutinib.

En plus de Jakavi ou du meilleur traitement disponible, les patients pouvaient avoir reçu un traitement de soutien standard pour la greffe de cellules souches allogéniques incluant des médicaments anti-infectieux et une transfusion de soutien. La poursuite de l'utilisation des corticostéroïdes et des ICNs comme la cyclosporine ou le tacrolimus et les traitements par corticostéroïdes topiques ou par inhalation était autorisée conformément aux directives de l'établissement.

Les patients ayant reçu un traitement systémique antérieur autre que les corticostéroïdes et/ou les ICN pour la GvHD chronique pouvaient être éligibles à l'inclusion dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et des ICN, les médicaments systémiques antérieurs pour la GvHD chronique ne pouvaient être poursuivis que s'ils étaient utilisés pour la prophylaxie de la GvHD chronique (c'est-à-dire commencé avant le diagnostic de GvHD chronique) conformément à la pratique médicale courante.

Les patients sous le meilleur traitement disponible peuvent passer au ruxolitinib au jour 1 du cycle 7 et par la suite en cas de progression de la maladie, de réponse mixte, ou de réponse inchangée, en raison de la toxicité du meilleur traitement disponible, ou en raison d'une poussée de GvHD chronique.

L'efficacité chez les patients qui passent d'une GvHD aiguë active à une GvHD chronique sans diminuer les corticostéroïdes et tout autre traitement systémique est inconnue. L'efficacité dans la GvHD aiguë ou chronique après une perfusion de lymphocytes du donneur (DLI) et chez les patients qui n'ont pas toléré le traitement par stéroïdes est inconnue.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 1 du cycle 7.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'état initial étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 49 ans (compris entre 12 et 76 ans) L'étude a inclus 3,6 % d'adolescents, 61,1 % de patients de sexe masculin et 75,4 % de patients caucasiens. La majorité des patients inclus présentaient une pathologie maligne sous-jacente.

La sévérité de la GvHD chronique réfractaire aux corticostéroïdes lors du diagnostic était équilibrée entre les deux bras de traitement, avec 41 % et 45 % modérés, et 59 % et 55 % sévères dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement.

La réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans le bras Jakavi et meilleur traitement disponible a été caractérisée par i) une absence de réponse ou une progression de la maladie après traitement par corticostéroïdes pendant au moins 7 jours à 1 mg/kg/jour d'équivalents de prednisone (37,6 % et 44,5 %, respectivement), ii) persistance de la maladie après 4 semaines à 0,5 mg/kg/jour (35,2 % et 25,6 %), ou iii) dépendance aux corticostéroïdes (27,3 % et 29,9 %, respectivement).

Sur l'ensemble des patients, 73 % et 45 % présentaient une atteinte cutanée et pulmonaire dans le bras Jakavi, comparé à 69 % et 41 % dans le bras meilleur traitement disponible.

Les traitements antérieurs systémiques de la GvHD chronique les plus fréquemment utilisés étaient des corticostéroïdes seuls (43 % dans le bras Jakavi et 49 % dans le bras meilleur traitement disponible) et des corticostéroïdes + ICN (41 % dans le bras Jakavi et 42 % dans le bras meilleur traitement disponible).

Le critère d'évaluation principal était le TRG au jour 1 du cycle 7, défini comme étant la proportion de patients de chaque bras ayant une RC ou une RP sans que des traitements systémiques supplémentaires soient nécessaires en raison d'une progression plus précoce, d'une réponse mixte ou d'une absence de réponse basée sur l'évaluation de l'investigateur suivant les critères des National Institute of Health (NIH).

Un critère principal d'évaluation secondaire était la survie sans échec (SSEC), critère d'évaluation composite de temps jusqu'à l'événement défini comme le temps écoulé entre randomisation et : i) rechute ou récurrence de la pathologie sous-jacente ou décès dû à la pathologie sous-jacente, ii) mortalité sans rechute, ou iii) ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la GvHD chronique.

REACH3 a atteint son objectif principal. Au moment de l'analyse primaire (date de clôture des données : 08-Mai-2020), le TRG à la semaine 24 a été plus élevée dans le bras Jakavi (49,7 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (25,6 %). Il y a eu une différence statistiquement significative entre les bras de traitement (test de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié $p < 0,0001$, bilatéral, OR : 2,99 ; IC 95 % : 1,86, 4,80). Les résultats sont présentés dans le Tableau 10.

Parmi les patients non répondeurs au jour 1 du cycle 7 dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, 2,4 % et 12,8 % présentaient une progression de la maladie, respectivement.

Tableau 10 Taux de réponse globale au jour 1 du cycle 7 dans REACH3

	Jakavi N=165		Meilleur traitement disponible N=164	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Réponse globale	82 (49,7)	41,8 – 57,6	42 (25,6)	19,1 – 33,0
OR (IC95%)	2,99 (1,86 – 4,80)			
Valeur p (bilatéral)	p < 0.0001			
Réponse complète	11 (6,7)		5 (3,0)	
Réponse partielle	71 (43,0)		37 (22,6)	

Le critère d'évaluation secondaire clé, la SSEC, a démontré une réduction statistiquement significative de 63 % du risque de Jakavi versus le meilleur traitement disponible (HR : 0,370 ; IC 95 % : 0,268 - 0,510, p<0,0001). À 6 mois, la majorité des évènements de SSEC ont été « ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la cGvHD » (la probabilité de cet évènement était de 13,4 % versus 48,5 % pour les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement). Les résultats pour « la rechute de la pathologie sous-jacente » et la mortalité sans rechute (MSR) étaient de 2,46 % versus 2,57 % et 9,19 % versus 4,46 % dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement. Aucune différence d'incidences cumulées entre les bras de traitement n'a été observée en se concentrant seulement sur la MSR.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Jakavi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la MF et de la PV. Chez les patients pédiatriques présentant une GvHD (12 ans et plus), la sécurité et l'efficacité de Jakavi sont soutenues par les preuves issues des études randomisées de phase 3 REACH2 et REACH3 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Dans l'étude REACH2, des réponses ont été observées au jour 28 chez 4/5 des patients adolescents atteints de GvHD aiguë (3 avaient une RC et 1 avait une RP) dans le bras ruxolitinib et chez 3/4 des patients adolescents (3 avaient une RC) dans le bras meilleur traitement disponible. Dans l'étude REACH3, des réponses ont été observées au jour 1 du cycle 7 chez 3/4 des patients adolescents atteints de GvHD chronique (tous avaient une RP) dans le bras ruxolitinib et chez 2/8 des patients adolescents (les deux avaient une RP) dans le bras meilleur traitement disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le ruxolitinib est une molécule de classe I selon le système de classification biopharmaceutique (BCS - *Biopharmaceutical Classification System*) qui possède des caractéristiques de haute perméabilité, de haute solubilité et de dissolution rapide. Dans les études cliniques, le ruxolitinib est absorbé rapidement après une administration orale, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) étant atteinte en 1 heure environ. Sur la base d'une étude de *mass balance* chez l'homme, l'absorption orale du ruxolitinib sous forme du ruxolitinib ou des métabolites formés au cours du premier passage est d'au moins 95 %. La C_{max} moyenne du ruxolitinib et l'exposition totale (ASC) augmentent proportionnellement dans un intervalle de doses uniques allant de 5 à 200 mg. Il n'a pas été observé de modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ruxolitinib après administration avec un repas à haute teneur en graisses : La C_{max} moyenne a diminué modérément (24 %) tandis que l'ASC moyenne a été pratiquement identique (augmentation de 4 %).

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 75 litres chez les patients atteints de MF et de PV. Aux concentrations cliniquement pertinentes de ruxolitinib, la liaison aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, est d'environ 97 % *in vitro*. Une étude d'autoradiographie du corps entier chez le rat a montré que le ruxolitinib ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

Le ruxolitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 (> 50 %), avec une contribution additionnelle du CYP2C9. La molécule mère est l'entité prédominante dans le plasma humain et représente environ 60 % des substances apparentées en circulation. Deux métabolites actifs majeurs, représentant 25 % et 11 % de l'ASC de la molécule mère, sont présents dans le plasma. L'activité pharmacologique de ces métabolites sur les JAK est inférieure de 50 % à 20 % à celle de la molécule mère. Le total de tous les métabolites actifs contribue à hauteur de 18 % à la pharmacodynamie globale du ruxolitinib. Aux concentrations cliniquement pertinentes, le ruxolitinib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 et n'est pas un inducteur puissant du CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 selon les études *in vitro*. Les données *in vitro* indiquent que le ruxolitinib peut inhiber la P-gp et la BCRP.

Élimination

Le ruxolitinib est principalement éliminé par métabolisme. La demi-vie d'élimination moyenne du ruxolitinib est d'environ 3 heures. Après administration d'une dose orale unique de ruxolitinib marqué au [¹⁴C] chez des volontaires sains adultes, le métabolisme a été la voie principale d'élimination, 74 % de la radioactivité étant excrétés dans les urines et 22 % dans les fèces. La molécule mère sous forme inchangée représente moins de 1 % de la radioactivité totale excrétée.

Linéarité/non-linéarité

La proportionnalité à la dose a été démontrée dans les études d'administration de doses uniques et de doses répétées.

Populations particulières

Effets de la surface corporelle, de l'âge, du sexe ou du groupe ethnique

Sur la base des études menées chez le volontaire sain, aucune différence notable de la pharmacocinétique du ruxolitinib en fonction du sexe ou du groupe ethnique n'a été observée. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de MF, aucune relation entre la clairance orale et l'âge ou le groupe ethnique du patient n'a été apparente. La clairance orale prédite a été de 17,7 l/h chez les femmes et de 22,1 l/h chez les hommes, avec une variabilité interindividuelle de 39 % chez les patients atteints de MF. La clairance a été de 12,7 l/h chez les patients atteints de PV, avec une variabilité interindividuelle de 42 %, et aucune relation apparente dans cette population entre la clairance orale et le sexe, l'âge ou le groupe ethnique du patient, sur la base d'une évaluation pharmacocinétique de population chez les patients atteints de PV. La clairance était de 10,4 l/h chez les patients atteints de GvHD aiguë et de 7,8 l/h chez les patients atteints de GvHD chronique, avec une variabilité inter-sujet de 49 %. Aucune relation n'était apparente entre la clairance orale et le sexe, l'âge du patient ou la race, d'après une évaluation pharmacocinétique de population chez les patients atteints de GvHD. L'exposition était augmentée chez les patients atteints de GvHD ayant une surface corporelle (SC) faible. Chez les sujets ayant une SC de 1 m², 1,25 m² et 1,5 m², l'exposition moyenne prévue (ASC) était respectivement supérieure de 31 %, 22 % et 12 % par rapport à un adulte normal (1,79 m²).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de Jakavi chez les patients pédiatriques âgés de < 18 ans atteints de MF et de PV n'a pas été établie. Le profil pharmacocinétique observé chez les patients adolescents atteints de GvHD aiguë ou chronique était comparable à celui de la population générale de patients (voir rubrique 5.1, « Population pédiatrique »). Le ruxolitinib n'a pas encore été évalué chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique âgés de moins de 12 ans.

Insuffisance rénale

La fonction rénale a été déterminée en utilisant à la fois l'équation MDRD et la créatinine urinaire. Après administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib, l'exposition du ruxolitinib a été similaire chez les sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Cependant, les valeurs de l'ASC plasmatique des métabolites du ruxolitinib ont eu tendance à augmenter avec la sévérité de l'insuffisance rénale et l'augmentation a été la plus importante chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. On ne sait pas si une augmentation de l'exposition au métabolite constitue un problème de sécurité. Une modification de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.2). La prise uniquement les jours de dialyse réduit l'exposition au métabolite, mais également l'effet pharmacodynamique, en particulier sur les jours entre les dialyses.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, l'ASC moyenne du ruxolitinib est augmentée d'environ 87 %, 28 % et 65 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune relation nette entre l'ASC et le degré d'insuffisance hépatique évalué par les scores de Child-Pugh n'a été mise en évidence. La demi-vie d'élimination terminale est prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux témoins sains (4,1-5,0 heures *versus* 2,8 heures). Une réduction de la dose d'environ 50 % est recommandée chez les patients atteints de MF et de PV présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints de GvHD et présentant une insuffisance hépatique non liée à la GvHD, la dose initiale de ruxolitinib doit être réduite de 50 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le ruxolitinib a été évalué dans des études pharmacologiques de tolérance, de toxicologie à dose répétée, dans des études de génotoxicité et de toxicité de la reproduction, et dans une étude de cancérogenèse. Les organes cibles associés à l'action pharmacologique du ruxolitinib dans les études de doses répétées sont la moelle osseuse, le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Des infections généralement associées à une immunosuppression ont été observées chez le chien. Des diminutions délétères de la pression artérielle accompagnées d'augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées dans une étude de télémétrie chez le chien et une diminution délétère du volume par minute a été constatée dans une étude de la fonction respiratoire chez le rat. Dans les études chez le chien et le rat, les marges (basées sur la C_{max} du médicament non lié) de la DSEO ont été respectivement 15,7 et 10,4 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme de 25 mg deux fois par jour. Aucun effet n'a été observé dans une évaluation des effets neuropharmacologiques du ruxolitinib.

Dans les études chez les rats juvéniles, l'administration de ruxolitinib a entraîné des effets sur la mesure de la croissance et de l'os. Une croissance osseuse diminuée a été observée à des doses ≥ 5 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7^{ème} jour après la naissance (comparable à celui du nouveau-né humain) et ≥ 15 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 14^{ème} ou le 21^{ème} jour après la naissance (comparable à celui de l'enfant humain en bas-âge, de 1 à 3 ans). Des fractures et une mort précoce chez le rat ont été observées à des doses ≥ 30 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7^{ème} jour après la naissance. D'après l'ASC non liée, l'exposition à la NOAEL (dose sans effet indésirable observé) chez les rats juvéniles traités dès le 7^{ème} jour après la naissance était de 0,3 fois celle des adultes à 25 mg deux fois par jour, tandis qu'une croissance osseuse diminuée et des fractures étaient respectivement de 1,5 et 13 fois celles des patients adultes à 25 mg deux fois par jour. Les effets étaient généralement plus graves lorsque l'administration avait débuté plus tôt dans la période post-natale. Hormis le développement osseux, les effets du ruxolitinib chez les rats juvéniles étaient similaires à ceux observés chez les rats adultes. Les rats juvéniles sont plus sensibles que les rats adultes à la toxicité du ruxolitinib.

Le ruxolitinib a diminué le poids des fœtus et augmenté les pertes post-implantation dans les études chez l'animal. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Toutefois, les marges d'exposition comparées à la dose clinique la plus forte ont été faibles et les résultats ont donc une pertinence limitée chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. Dans une étude du développement prénatal et postnatal, un léger allongement de la période de gestation, une réduction du nombre de sites d'implantation et une réduction du nombre de petits mis bas ont été observés. Chez les petits, un poids corporel initial moyen plus faible et une courte période de diminution du gain pondéral moyen ont été observés. Chez les rates allaitantes, le ruxolitinib et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait à une concentration 13 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. Le ruxolitinib n'a pas été mutagène ou clastogène. Le ruxolitinib n'a pas été cancérigène chez le modèle de souris transgénique Tg.rasH2.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Povidone K30
Hydroxypropylcellulose 300 à 600 cps
Lactose monohydraté

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de plaquettes thermoformées PVC/PCTFE/Aluminium contenant 14 ou 56 comprimés ou conditionnements multiples contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés.

Tous les modèles ou toutes les tailles de présentation peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jakavi 5 mg comprimés
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg comprimés
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg comprimés
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg comprimés
EU/1/12/773/010-012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 2012
Date du dernier renouvellement : 24 avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>