

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Jakavi 5 mg/mL solution buvable**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ruxolitinib (sous forme de phosphate)..... 5 mg

Pour 1 mL de solution buvable

140 mL de solution buvable en flacon contient 700 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire : chaque mL de solution buvable contient 150 mg de propylène glycol, 1,2 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,4 mg de parahydroxybenzoate de propyle (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution limpide, incolore à jaune clair, qui peut contenir quelques petites particules incolores ou une petite quantité de sédiments.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Jakavi est indiqué dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans présentant une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou 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 maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique est basée sur l'âge (voir Tableau 1) :

**Tableau 1 Doses initiales dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique**

| Groupe d'âge               | Dose initiale                                           |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|
| De 6 ans à moins de 12 ans | 5 mg / 1 mL deux fois par jour                          |
| De 2 ans à moins de 6 ans  | 8 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour (voir Tableau 2) |

Ces doses initiales dans la GvHD peuvent être administrées en utilisant la forme solution buvable pour les patients de moins de 12 ans.

Le volume de Jakavi à administrer deux fois par jour en cas d'utilisation d'une posologie initiale de 8 mg/m<sup>2</sup> chez les patients âgés de moins de 6 ans est mentionné dans le Tableau 2.

**Tableau 2**      **Volume de solution buvable de Jakavi (5 mg/mL) à administrer deux fois par jour en cas d'utilisation d'une posologie initiale de 8 mg/m<sup>2</sup> chez les patients âgés de moins de 6 ans**

| Surface corporelle (SC) (m <sup>2</sup> ) |      | Volume (mL) |
|-------------------------------------------|------|-------------|
| Min                                       | Max  |             |
| 0,16                                      | 0,21 | 0,3         |
| 0,22                                      | 0,28 | 0,4         |
| 0,29                                      | 0,34 | 0,5         |
| 0,35                                      | 0,40 | 0,6         |
| 0,41                                      | 0,46 | 0,7         |
| 0,47                                      | 0,53 | 0,8         |
| 0,54                                      | 0,59 | 0,9         |
| 0,60                                      | 0,65 | 1,0         |
| 0,66                                      | 0,71 | 1,1         |
| 0,72                                      | 0,78 | 1,2         |
| 0,79                                      | 0,84 | 1,3         |
| 0,85                                      | 0,90 | 1,4         |
| 0,91                                      | 0,96 | 1,5         |
| 0,97                                      | 1,03 | 1,6         |
| 1,04                                      | 1,09 | 1,7         |
| 1,10                                      | 1,15 | 1,8         |

Jakavi peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICNs).

#### Modifications de la dose

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

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. La dose initiale recommandée pour les patients atteints de GvHD doit être réduite d'environ 50 % ; à administrer deux fois par jour. Chez les patients qui ne tolèrent pas Jakavi à un niveau de dose réduit, 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<br>< 20 000/mm <sup>3</sup>                                      | 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<br>< 15 000/mm <sup>3</sup>                                      | 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 <sup>3</sup>   | 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<br>< 500/mm <sup>3</sup>                               | 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 $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ .                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                       | > 5,0 à 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi pendant 14 jours jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ . Si la bilirubine totale est $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ le traitement peut reprendre à la dose actuelle. Si elle n'est pas $\leq 3 \times \text{LSN}$ 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 $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ , 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 $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ .                                                                                                                                                                                                                         |

**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 rubriques 4.4 et 4.5). L'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour doit être évitée.

**Populations particulières**

***Insuffisance rénale***

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

La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'une GvHD présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les patients doivent être surveillés étroitement au regard de la tolérance et de l'efficacité pendant le traitement par ruxolitinib (voir rubrique 4.4).

Il n'y a pas de données chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance rénale terminale (IRT).

***Insuffisance hépatique***

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  $> 3 \times \text{LSN}$ , 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 (voir rubrique 4.4).

### *Arrêt du traitement*

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.

Avant administration de la première dose, il est recommandé qu'un professionnel de santé explique comment administrer la dose journalière prescrite de solution buvable à l'aidant.

Il est recommandé que la dose de Jakavi soit prise à la même heure chaque jour, en utilisant la seringue pour administration orale réutilisable fournie.

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.

Le patient peut boire de l'eau après la prise de la solution buvable pour s'assurer que le médicament a bien été complètement avalé. Si le patient est dans l'incapacité d'avaler et a une sonde nasogastrique ou gastrique *in situ*, la solution buvable de Jakavi peut être administrée par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique ou gastrique de taille French 4 (ou supérieure) et ne dépassant pas 125 cm de longueur. La sonde doit être rincée à l'eau immédiatement après administration de la solution buvable.

Les instructions de préparation sont fournies dans les instructions d'utilisation à la fin de la notice.

### **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.

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.

### 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.

### Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE)

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé de MACE, définis comme décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IM) non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des MACE ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients ayant des antécédents d'athérosclérose ou d'autres facteurs de risques cardiovasculaires.

### Thromboses

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé et dose-dépendant d'événements thromboemboliques veineux (ETV), incluant thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des cas de thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP) ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi.

Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (voir également « Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) » à la rubrique 4.4).

Les patients présentant des symptômes de thrombose doivent être rapidement examinés et traités en conséquence.

### Cancers secondaires

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé de tumeurs malignes, en particulier de cancers du poumon, de lymphomes et de cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM) avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des lymphomes et autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de JAK, dont Jakavi.

Des cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM), dont le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib. Un examen périodique de la peau est recommandé chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance rénale sévère, la dose initiale de Jakavi doit être réduite d'environ 50 % (voir rubriques 4.2 et 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

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).

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.

#### 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 (voir rubriques 4.2 et 4.5).

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.

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).

#### Excipients à effet notoire

##### Propylène glycol

Ce médicament contient 150 mg de propylène glycol par mL de solution buvable.

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

##### Parahydroxybenzoates

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, ce qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

## **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, téli-thromycine, 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 éxetilate, 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**

### **Résumé du profil de tolérance**

#### **GvHD aiguë**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude clinique REACH2 (patients adultes et adolescents) ont été une thrombopénie, une anémie, une neutropénie, une élévation de l'alanine aminotransférase et une élévation de l'aspartate aminotransférase. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe de patients pédiatriques (patients adolescents dans REACH2 et patients pédiatriques dans REACH4) ont été une anémie, une neutropénie, une élévation de l'alanine aminotransférase, une hypercholestérolémie et une thrombopénie.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement inclus une thrombopénie (85,2 % et 55,1 %), une anémie (75,0 % et 70,8 %) et une neutropénie (65,1 % et 70,0 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 47,7 % des patients dans REACH2 et chez 45,8 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des thrombopénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 31,3 % et 47,7 % des patients dans REACH2 et chez 14,6 % et 22,4 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des neutropénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 17,9 % et 20,6 % des patients dans REACH2 et chez 32,0 % et 22,0 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement été une infection par cytomégalovirus (CMV) (32,3 % et 31,4 %), un sepsis (25,4 % et 9,8 %), des infections des voies urinaires (17,9 % et 9,8 %), une hypertension (13,4 % et 17,6 %) et des nausées (16,4 % et 3,9 %).



Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement été une élévation de l'alanine aminotransférase (54,9 % et 63,3 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,3 % et 50,0 %) et une hypercholestérolémie (49,2 % et 61,2 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2, toutefois une élévation de l'alanine aminotransférase de grade 3 a été rapportée chez 17,6 % des patients dans REACH2 et 27,3 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 29,4 % des patients dans REACH2 et chez 21,6 % des patients dans le groupe pédiatrique.

#### GvHD chronique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans REACH3 (patients adultes et adolescents) ont été une anémie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'aspartate aminotransférase. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe de patients pédiatriques (patients adolescents dans REACH3 et patients pédiatriques dans REACH5) ont été une neutropénie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'alanine aminotransférase.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont respectivement inclus une anémie (68,6 % et 49,1 %), une neutropénie (36,2 % et 59,3 %) et une thrombopénie (34,4 % et 35,2 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 14,8 % des patients dans REACH3 et chez 17,0 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des neutropénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 9,5 % et 6,7 % des patients dans REACH3 et chez 17,3 % et 11,1 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des thrombopénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 5,9 % et 10,7 % des patients adultes et adolescents dans REACH3 et chez 7,7 % et 11,1 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont respectivement été une hypertension (15,0 % et 14,5 %) et des céphalées (10,2 % et 18,2 %).

Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont été une hypercholestérolémie (52,3 % et 54,9 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,2 % et 45,5 %) et une élévation de l'alanine aminotransférase (43,1 % et 50,9 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 et 2, toutefois des anomalies biologiques de grade 3 ont été rapportées dans le groupe de patients pédiatriques et ont inclus une élévation de l'alanine aminotransférase (14,9 %) et une élévation de l'aspartate aminotransférase (11,5 %).

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 18,1 % des patients dans REACH3 et chez 14,5 % des patients dans le groupe pédiatrique.

#### Tableau listant les effets indésirables

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD aiguë a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH2 et dans l'étude de phase 2 REACH4. REACH2 a inclus des données à partir de 201 patients âgés de 12 ans et plus 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). Dans le groupe de patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans (6 patients dans REACH2 et 45 patients dans REACH4), l'exposition médiane était de 16,7 semaines (comprise entre 1,1 et 48,9 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 et dans l'étude de phase 2 REACH5. REACH3, a inclus des données à partir de 226 patients âgés de 12 ans et plus 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 groupe de patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans (10 patients dans REACH3 et 45 patients dans REACH5), l'exposition médiane était de 57,1 semaines (comprise entre 2,1 et 155,4 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 GvHD aiguë et chronique (Tableau 4) 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 cliniques dans la GvHD**

|                                                            | <b>GvHD aiguë<br/>(REACH2)</b>    | <b>GvHD aiguë<br/>(groupe<br/>pédiatrique)</b> | <b>GvHD<br/>chronique<br/>(REACH3)</b> | <b>GvHD<br/>chronique<br/>(groupe<br/>pédiatrique)</b> |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Effet indésirable</b>                                   | <b>Catégorie de<br/>fréquence</b> | <b>Catégorie de<br/>fréquence</b>              | <b>Catégorie de<br/>fréquence</b>      | <b>Catégorie de<br/>fréquence</b>                      |
| <b>Infections et infestations</b>                          |                                   |                                                |                                        |                                                        |
| Infections par CMV                                         | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Fréquent                               | Fréquent                                               |
| Grade CTCAE <sup>3</sup> $\geq 3$                          | Très fréquent                     | Fréquent                                       | Fréquent                               | N/A <sup>5</sup>                                       |
| Sepsis                                                     | Très fréquent                     | Fréquent                                       | <sub>6</sub>                           | <sub>6</sub>                                           |
| Grade CTCAE $\geq 3$ <sup>4</sup>                          | Très fréquent                     | Fréquent                                       | <sub>6</sub>                           | <sub>6</sub>                                           |
| Infections des voies<br>urinaires                          | Très fréquent                     | Fréquent                                       | Fréquent                               | Fréquent                                               |
| Grade CTCAE $\geq 3$                                       | Fréquent                          | Fréquent                                       | Fréquent                               | Fréquent                                               |
| Infections par le virus BK                                 | <sub>6</sub>                      | <sub>6</sub>                                   | Fréquent                               | Fréquent                                               |
| Grade CTCAE $\geq 3$                                       | <sub>6</sub>                      | <sub>6</sub>                                   | Peu fréquent                           | N/A <sup>5</sup>                                       |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |                                   |                                                |                                        |                                                        |
| Thrombopénie <sup>1</sup>                                  | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Très fréquent                          | Très fréquent                                          |
| Grade CTCAE 3                                              | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Fréquent                               | Fréquent                                               |
| Grade CTCAE 4                                              | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Très fréquent                          | Très fréquent                                          |
| Anémie <sup>1</sup>                                        | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Très fréquent                          | Très fréquent                                          |
| Grade CTCAE 3                                              | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Très fréquent                          | Très fréquent                                          |
| Neutropénie <sup>1</sup>                                   | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Très fréquent                          | Très fréquent                                          |
| Grade CTCAE 3                                              | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Fréquent                               | Très fréquent                                          |
| Grade CTCAE 4                                              | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Fréquent                               | Très fréquent                                          |
| Pancytopénie <sup>1,2</sup>                                | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | <sub>6</sub>                           | <sub>6</sub>                                           |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |                                   |                                                |                                        |                                                        |
| Hypercholestérolémie <sup>1</sup>                          | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Très fréquent                          | Très fréquent                                          |
| Grade CTCAE 3                                              | Fréquent                          | N/A <sup>5</sup>                               | Fréquent                               | Fréquent                                               |
| Grade CTCAE 4                                              | Fréquent                          | N/A <sup>5</sup>                               | Peu fréquent                           | Fréquent                                               |
| Prise de poids                                             | <sub>6</sub>                      | <sub>6</sub>                                   | Fréquent                               | Fréquent                                               |
| Grade CTCAE $\geq 3$                                       | <sub>6</sub>                      | <sub>6</sub>                                   | N/A <sup>5</sup>                       | Fréquent                                               |
| <b>Affections du système nerveux</b>                       |                                   |                                                |                                        |                                                        |
| Céphalées                                                  | Fréquent                          | Fréquent                                       | Très fréquent                          | Très fréquent                                          |
| Grade CTCAE $\geq 3$                                       | Peu fréquent                      | N/A <sup>5</sup>                               | Fréquent                               | Fréquent                                               |
| <b>Affections vasculaires</b>                              |                                   |                                                |                                        |                                                        |
| Hypertension                                               | Très fréquent                     | Très fréquent                                  | Très fréquent                          | Très fréquent                                          |
| Grade CTCAE $\geq 3$                                       | Fréquent                          | Très fréquent                                  | Fréquent                               | Fréquent                                               |

| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                  |                  |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Elévation de la lipase <sup>1</sup>                           | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Très fréquent    | Très fréquent    |
| Grade CTCAE 3                                                 | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Fréquent         | Fréquent         |
| Grade CTCAE 4                                                 | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Peu fréquent     | Fréquent         |
| Elévation de l'amylase <sup>1</sup>                           | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Très fréquent    | Très fréquent    |
| Grade CTCAE 3                                                 | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Fréquent         | Fréquent         |
| Grade CTCAE 4                                                 | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Fréquent         | N/A <sup>5</sup> |
| Nausées                                                       | Très fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fréquent         | ..6              | ..6              |
| Grade CTCAE ≥ 3                                               | Peu fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | N/A <sup>5</sup> | ..6              | ..6              |
| Constipation                                                  | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Fréquent         | Fréquent         |
| Grade CTCAE ≥ 3                                               | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | N/A <sup>5</sup> | N/A <sup>5</sup> |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                  |                  |
| Elévation de l'alanine aminotransférase <sup>1</sup>          | Très fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Très fréquent    | Très fréquent    | Très fréquent    |
| Grade CTCAE 3                                                 | Très fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Très fréquent    | Fréquent         | Très fréquent    |
| Grade CTCAE 4                                                 | Fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N/A <sup>5</sup> | Peu fréquent     | Fréquent         |
| Elévation de l'aspartate aminotransférase <sup>1</sup>        | Très fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Très fréquent    | Très fréquent    | Très fréquent    |
| Grade CTCAE 3                                                 | Fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Fréquent         | Fréquent         | Très fréquent    |
| Grade CTCAE 4                                                 | N/A <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N/A <sup>5</sup> | Peu fréquent     | N/A <sup>5</sup> |
| <b>Affections musculo-squelettique et du tissu conjonctif</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                  |                  |
| Elévation de la créatine phosphokinase sanguine <sup>1</sup>  | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Très fréquent    | Très fréquent    |
| Grade CTCAE 3                                                 | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Fréquent         | N/A <sup>5</sup> |
| Grade CTCAE 4                                                 | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Fréquent         | N/A <sup>5</sup> |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                  |                  |
| Elévation de la créatinine sanguine <sup>1</sup>              | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Très fréquent    | Fréquent         |
| Grade CTCAE 3                                                 | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | Fréquent         | N/A <sup>5</sup> |
| Grade CTCAE 4                                                 | ..6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ..6              | N/A <sup>5</sup> | N/A <sup>5</sup> |
| <sup>1</sup>                                                  | La fréquence est basée sur l'apparition ou l'aggravation d'anomalies biologiques en comparaison à l'état initial.                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                  |                  |
| <sup>2</sup>                                                  | La pancytopenie est définie par un taux d'hémoglobine < 100 g/L, une numération plaquettaire < 100 x 10 <sup>9</sup> /L, et une numération des neutrophiles < 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L (ou une faible numération des globules blancs de grade 2 si la numération des neutrophiles est manquantes), simultanément dans la même analyse d'un laboratoire. |                  |                  |                  |
| <sup>3</sup>                                                  | Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) Version 4.03.                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                  |                  |
| <sup>4</sup>                                                  | Le sepsis de grade ≥ 3 inclut 20 événements (10 %) de grade 5 dans REACH2. Il n'y avait aucun événement de grade 5 dans le groupe pédiatrique.                                                                                                                                                                                                          |                  |                  |                  |
| <sup>5</sup>                                                  | Non applicable: aucun cas rapporté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                  |                  |
| <sup>6</sup>                                                  | « - » : non identifié comme effet indésirable dans cette indication                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  |                  |                  |

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### Anémie

Dans les études de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2) et chronique (REACH3), une anémie (tous grades) a été rapportée chez respectivement 75,0 % et 68,6 % des patients, une anémie de grade CTCAE 3 a été rapportée chez respectivement 47,7 % et 14,8 % des patients. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë et chronique, une anémie (tous grades) a été rapportée chez respectivement 70,8 % et 49,1 % des patients, une anémie de grade CTCAE 3 a été rapportée chez respectivement 45,8 % et 17,0 % des patients.

##### Thrombopénie

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2), 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 (REACH3), les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (5,9 % et 10,7 %) que dans la GvHD aiguë. La fréquence des thrombopénies de grade 3 (14,6 %) et 4 (22,4 %) chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë a été plus faible que dans REACH2. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD chronique, les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (7,7 % et 11,1 %) que chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë.

### Neutropénie

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2), 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 (REACH3), les cas de neutropénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (9,5 % et 6,7 %) que dans la GvHD aiguë. Chez les patients pédiatriques, la fréquence des neutropénies de grade 3 et 4 était respectivement de 32,0 % et 22,0 % dans la GvHD aiguë et respectivement de 17,3 % et 11,1 % dans la GvHD chronique.

### Saignements

Durant la période comparative de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), 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. Chez les patients pédiatriques, la fréquence des événements hémorragiques était de 23,5 %. Les événements rapportés chez  $\geq 5$  % des patients étaient la cystite hémorragique et l'épistaxis (5,9 % chacun). Aucun événement hémorragique intracrânien n'a été rapporté chez les patients pédiatriques.

Durant la période comparative de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), 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'événements 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), événements gastro-intestinaux (1,2 % versus 3,2 %) et autres événements hémorragiques (6,7 % versus 10,1 %). Chez les patients pédiatriques, la fréquence des événements hémorragiques était de 9,1 %. Les événements rapportés étaient l'épistaxis, l'émission de selles sanglantes, l'hématome, l'hémorragie post-opératoire et l'hémorragie cutanée (1,8 % chacun). Aucun événement hémorragique intracrânien n'a été rapporté chez les patients atteints de GvHD chronique.

### Infections

Dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), durant la période comparative, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 9,9 % (grade  $\geq 3$  ; 3,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,7 % (grade  $\geq 3$  ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 28,3 % (grade  $\geq 3$  ; 9,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 24,0 % (grade  $\geq 3$  ; 10,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des événements de sepsis ont été rapportés chez 12,5 % (grade  $\geq 3$  ; 11,1 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 8,7 % (grade  $\geq 3$  ; 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 événement 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  $\geq 3$  ; 6,5 %) des patients et des infections au CMV ont été rapportées chez 32,3 % (grade  $\geq 3$  ; 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 événements de sepsis, incluant un choc septique, de tout grade ont été rapportés chez 25,4 % (grade  $\geq 3$  ; 21,9 %) des patients. Des infections des voies urinaires et des sepsis ont été rapportés avec une fréquence plus faible chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë (9,8 % chacun) en comparaison avec les patients adultes et adolescents. Des infections au CMV ont été rapportées chez 31,4 % des patients pédiatriques (grade 3 ; 5,9 %).

Dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), durant la période comparative, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 8,5 % (grade  $\geq 3$  ; 1,2 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade  $\geq 3$  ; 1,3 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection par le virus BK a été rapportée chez 5,5 % (grade  $\geq 3$  ; 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  $\geq 3$  ; 1,8 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,8 %

(grade  $\geq 3$  ; 1,9 %) du bras meilleur traitement disponible. Des événements de sepsis ont été rapportés chez 2,4 % (grade  $\geq 3$  ; 2,4 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade  $\geq 3$  ; 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  $\geq 3$  ; 1,3 %) et 4,9 % (grade  $\geq 3$  ; 0,4 %) des patients. Des infections par le CMV et des événements de sepsis ont été rapportés chez respectivement 8,8 % (grade  $\geq 3$  ; 1,3 %) et 3,5 % (grade  $\geq 3$  ; 3,5 %) des patients. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD chronique, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 5,5 % (grade 3 ; 1,8 %) des patients et une infection par le virus BK a été rapportée chez 1,8 % (aucun grade  $\geq 3$ ) des patients. Des infections au CMV ont été rapportées chez 7,3 % (aucun grade  $\geq 3$ ) des patients.

#### Elévation de la lipase

Durant la *période comparative* de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), 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. Une élévation de la lipase a été rapportée chez 20,4 % des patients pédiatriques (grade 3 et 4 : respectivement 8,5 % et 4,1 %).

Durant la *période comparative* de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), 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. Une élévation de la lipase a été rapportée avec une fréquence plus faible (20,4 % ; grade 3 et 4 : respectivement 3,8 % et 1,9 %) chez les patients pédiatriques.

#### Population pédiatrique

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

### **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. PROPRIETES 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.

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**

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 supratherapeutique de 200 mg, ce qui indique que le ruxolitinib n'a pas d'effet sur la repolarisation cardiaque.

### **Efficacité et sécurité clinique**

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 5.

**Tableau 5 Taux de réponse global au jour 28 dans REACH2**

|                      | Jakavi<br>N=154    |             | Meilleur traitement disponible<br>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. 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 169 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 169.

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 169, 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 6.

Parmi les patients non répondeurs au jour 169 dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, 2,4 % et 12,8 % présentaient une progression de la maladie, respectivement.

**Tableau 6 Taux de réponse global au jour 169 dans REACH3**

|                       | Jakavi<br>N=165    |             | Meilleur traitement disponible<br>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 (IC 95 %)          | 2,99 (1,86 - 4,80) |             |                                         |             |
| Valeur p (bilatérale) | $p < 0,0001$       |             |                                         |             |
| 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 événements de SSEC ont été « ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la GvHDc » (la probabilité de cet événement 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**

Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 2 ans présentant une GvHD, la sécurité et l'efficacité de Jakavi sont soutenues par les preuves issues des études randomisées de phase 3 REACH2 et REACH3 ainsi que des études de phase 2 à un seul bras, en ouvert REACH4 et REACH5 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Le design à un seul bras n'isole pas la contribution du ruxolitinib à l'efficacité globale.

### ***Maladie du greffon contre l'hôte aiguë***

Dans REACH4, 45 patients pédiatriques atteints d'une GvHD aiguë de grade II à IV ont été traités par Jakavi en association à des corticostéroïdes +/- des ICNs afin d'évaluer la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de Jakavi. Les patients ont été inclus dans 4 groupes basés sur l'âge (Groupe 1  $\geq 12$  ans et  $< 18$  ans ; N=18], Groupe 2  $\geq 6$  ans et  $< 12$  ans ; N=12], Groupe 3  $\geq 2$  ans et  $< 6$  ans ; N=15] et Groupe 4  $\geq 28$  jours et  $< 2$  ans ; N=0]). Les posologies testées étaient 10 mg deux fois par jour pour le Groupe 1, 5 mg deux fois par jour pour le Groupe 2 et 4 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pour le Groupe 3 et les patients ont été traités pendant 24 semaines ou jusqu'à l'arrêt du traitement. Chez les patients âgés de moins de 12 ans, Jakavi était administré soit sous forme de comprimés à 5 mg, soit sous forme de gélule/solution buvable.

Les patients ont été recrutés avec un statut de maladie réfractaires aux corticostéroïdes ou naïf de traitement. Les patients étaient considérés réfractaires aux corticostéroïdes d'après les critères institutionnels ou sur décision du médecin dans le cas où les critères institutionnels n'étaient pas disponibles et ils ne pouvaient pas avoir reçu plus d'un traitement systémique antérieur additionnel pour la GvHD aiguë, en plus des corticostéroïdes. Les patients étaient considérés comme naïfs de traitement lorsqu'ils n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour la GvHD aiguë (à l'exception d'un traitement corticostéroïde systémique antérieur d'une durée maximale de 72 heures à base de méthylprednisolone ou d'un équivalent après l'apparition de la GvHD aiguë). En plus de Jakavi, les patients étaient traités avec des corticostéroïdes systémiques et/ou un ICN (cyclosporine ou tacrolimus) et des corticostéroïdes par voie topique étaient également autorisés conformément aux directives de l'établissement. Dans REACH4, 40 patients (88,9 %) ont reçu une administration concomitante d'ICNs. Les patients pouvaient aussi avoir reçu des soins de support standards suite à la greffe de cellules souches allogéniques, y compris des médicaments anti-infectieux et une transfusion. Jakavi devait être arrêté en cas de manque de réponse du traitement de la GvHD au jour 28.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 56.

Les patients de sexe masculin et de sexe féminin représentaient respectivement 62,2 %, (n=28) et 37,8 % (n=17) des patients. Dans l'ensemble, 27 patients (60,0 %) avaient une pathologie maligne sous-jacente, le plus souvent une leucémie (26 patients, 57,8 %). Parmi les 45 patients pédiatriques inclus dans REACH4, 13 (28,9 %) étaient naïfs de traitement pour la GvHD aiguë et 32 (71,1 %) avaient une GvHD aiguë cortico réfractaire (CR). A l'état initial, la GvHD aiguë était de grade II chez 64,4 % des patients, de grade III chez 26,7 % des patients et de grade IV chez 8,9 % des patients.

Le taux de réponse globale (TRG) au jour 28 (critère d'efficacité primaire) dans REACH4 était de 84,4 % (IC 90 % : 72,8 – 92,5) chez tous les patients, avec une RC chez 48,9 % des patients et une RP chez 35,6 % des patients. Concernant le status des patients avant traitement, le TRG au jour 28 était de 90,6 % chez les patients CR.

Le taux de TRG durable au jour 56 (critère clé secondaire) mesuré par la proportion de patients ayant atteints une RC ou RP au jour 28 et ayant maintenu une RC ou RP au jour 56 était de 66,7 % chez tous les patients de REACH4 et de 68,8 % chez les patients CR.

#### *Maladie du greffon contre l'hôte chronique*

Dans REACH5, 45 patients pédiatriques atteints d'une GvHD chronique modérée à sévère ont été traités par Jakavi en association avec des corticostéroïdes +/- des ICNs afin d'évaluer la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique du traitement par Jakavi. Les patients ont été inclus dans 4 groupes basés sur l'âge (Groupe 1  $\geq 12$  ans et  $< 18$  ans ; N=22], Groupe 2  $\geq 6$  ans et  $< 12$  ans ; N=16], Groupe 3  $\geq 2$  ans et  $< 6$  ans ; N=7] et Groupe 4  $\geq 28$  jours et  $< 2$  ans ; N=0]). Les posologies testées étaient 10 mg deux fois par jour pour le Groupe 1, 5 mg deux fois par jour pour le Groupe 2 et 4 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pour le Groupe 3 et les patients ont été traités pendant 39 cycles / 156 semaines ou jusqu'à l'arrêt du traitement. Chez les patients âgés de moins de 12 ans, Jakavi était administré soit sous forme de comprimés à 5 mg, soit sous forme de solution buvable.

Les patients ont été recrutés avec un statut de maladie réfractaires aux corticostéroïdes ou naïf de traitement. Les patients étaient considérés réfractaires aux corticostéroïdes d'après les critères institutionnels ou sur décision du médecin dans le cas où les critères institutionnels n'étaient pas disponibles et ils pouvaient avoir reçu un traitement systémique antérieur pour la GvHD chronique, en plus des corticostéroïdes. Les patients étaient considérés comme naïfs de traitement lorsqu'ils n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour la GvHD chronique (à l'exception d'un traitement corticostéroïde systémique antérieur d'une durée maximale de 72 heures à base de méthylprednisolone ou d'un équivalent après l'apparition de la GvHD chronique). En plus de Jakavi, les patients ont continué l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et/ou d'ICN (cyclosporine ou tacrolimus) et des corticostéroïdes par voie topique étaient également autorisés conformément aux directives de l'établissement. Dans REACH5, 23 patients (51,1 %) ont reçu une administration concomitante d'ICNs. Les patients pouvaient avoir reçu des soins de support standards suite à la greffe de cellules souches allogéniques, y compris des médicaments anti-infectieux et une transfusion. Jakavi devait être arrêté en cas de manque de réponse du traitement de la GvHD au jour 169.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 169.

Les patients de sexe masculin et de sexe féminin représentaient respectivement 64,4 %, (n=29) et 35,6 % (n=16) des patients, avec 30 patients (66,7 %) ayant un antécédant de pathologie maligne sous-jacente avant la transplantation, le plus souvent une leucémie (27 patients, 60,0 %).

Parmi les 45 patients pédiatriques inclus dans REACH5, 17 (37,8 %) étaient des patients naïfs de traitement pour la GvHD chronique et 28 (62,2 %) étaient des patients présentant une GvHD chronique CR. La maladie était grave chez 62,2 % des patients et modérée chez 37,8 % des patients. Trente et un (68,9 %) patients avaient une atteinte cutanée, dix-huit (40 %) avaient une atteinte buccale et quatorze (31,1 %) avaient une atteinte pulmonaire.

Le TRG au jour 169 (critère principal d'efficacité) était de 40 % (IC 90 % : 27,7 – 53,3) chez tous les patients pédiatriques de REACH5 et de 39,3 % chez les patients CR.

## **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<sub>max</sub>) 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 67,5 litres chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD aiguë et de 60,9 litres chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD chronique. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 30 litres chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique et ayant une surface corporelle (SC) inférieure à 1 m<sup>2</sup>. 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 [<sup>14</sup>C] 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.

### **Population particulières**

#### **Effets 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.

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.

#### **Population pédiatrique**

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

Le ruxolitinib n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique âgés de moins de 2 ans.

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population groupée chez des patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique, la clairance du ruxolitinib diminuait avec la diminution de la SC. La clairance était de 10,4 L/h chez les patients adultes et adolescents atteints de

GvHD aiguë et de 7,8 L/h chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD chronique, avec une variabilité inter-sujet de 49 %. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique et ayant une SC inférieure à 1 m<sup>2</sup>, la clairance se situait entre 6,5 et 7 L/h. Après correction de l'effet de la SC, d'autres facteurs démographiques tels que l'âge, le poids corporel et l'indice de masse corporelle n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition au ruxolitinib.

#### 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.

#### 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 à 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 télémetrie 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<sub>max</sub> 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  $\geq 5$  mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7<sup>ème</sup> jour après la naissance (comparable à celui du nouveau-né humain) et  $\geq 15$  mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 14<sup>ème</sup> ou le 21<sup>ème</sup> 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  $\geq 30$  mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Propylène glycol (E 1520), acide citrique anhydre, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), sucralose (E 955), arôme fraise séchée, nitrogène, eau purifiée.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

18 mois

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture, à utiliser dans les 42 jours.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Jakavi solution buvable est disponible en flacon en verre ambré de 300 mL (contenant 140 mL de solution buvable) avec un bouchon équipé d'une sécurité enfant ainsi qu'un adaptateur pour flacon et 2 seringues de 1 mL pour administration orale réutilisables.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**  
8-10 rue Henri Sainte-Claire Deville  
92500 RUEIL-MALMAISON

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

- CIP

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.