

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr JAKAVI<sup>MD</sup>**

Comprimés de ruxolitinib

Comprimés de ruxolitinib (sous forme de phosphate de ruxolitinib) dosés à 5 mg, 10 mg, 15 mg  
et 20 mg, voie orale

Antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.  
700, rue Saint-Hubert, bureau 100  
Montréal (Québec)  
H2Y 0C1 [www.novartis.ca](http://www.novartis.ca)

Date d'autorisation initiale :  
15 juin 2012  
Date de révision :  
28 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269250

*JAKAVI est une marque déposée.*

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	05/2022
1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	05/2022
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	05/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	05/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse	03/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	03/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	11/2020
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	11/2020
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement	11/2020
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3. Enfants	05/2022

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.4 Administration .....	14
4.5 Dose oubliée .....	14

<b>5</b>	<b>SURDOSAGE</b> .....	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>15</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>16</b>
	7.1 Populations particulières .....	21
	7.1.1 Femmes enceintes .....	21
	7.1.2 Allaitement.....	21
	7.1.3 Enfants .....	21
	7.1.4 Personnes âgées .....	22
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>22</b>
	8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
	8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	26
	8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	41
	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	47
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>48</b>
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	48
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	49
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	51
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	51
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	51
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>51</b>
	10.1 Mode d'action.....	51
	10.2 Pharmacodynamie .....	52
	10.3 Pharmacocinétique.....	53
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b> .....	<b>55</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>55</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>56</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>56</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>57</b>
	14.1 Essais cliniques selon l'indication .....	57
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>71</b>

<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>71</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>75</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

JAKAVI<sup>MD</sup> (ruxolitinib) est indiqué pour :

- le traitement de la splénomégalie et/ou des symptômes qui y sont associés chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive (aussi connue sous le nom de myélofibrose idiopathique chronique), de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou de myélofibrose consécutive à une thrombocythémie essentielle;
- le contrôle de l'hématocrite chez les patients adultes atteints de polycythémie vraie présentant une résistance ou une intolérance à un agent cytoréducteur;
- le traitement d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë, réfractaire aux stéroïdes ou dépendante des stéroïdes chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 12 ans;
- le traitement d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 12 ans qui présentent une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou aux autres traitements à action générale.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'efficacité et l'innocuité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie. Par conséquent, l'utilisation chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada.

**Enfants (de 12 à < 18 ans) :**

##### Réaction aiguë du greffon contre l'hôte

L'innocuité et l'efficacité de JAKAVI chez les enfants de 12 ans ou plus qui ont une GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes ou dépendante des stéroïdes sont appuyées par des données probantes issues d'études comparatives bien conçues menées chez des adultes, ainsi que par des données complémentaires sur le comportement pharmacocinétique et l'innocuité de JAKAVI recueillies chez des enfants ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

##### Réaction chronique du greffon contre l'hôte

L'innocuité et l'efficacité de JAKAVI chez les enfants de 12 ans ou plus qui ont une GVH chronique sont appuyées par des données probantes issues de l'étude REACH3 de phase III à répartition aléatoire ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'innocuité et l'efficacité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans qui ont une GVH aiguë ou chronique.

## 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en matière d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie.

Les études cliniques portant sur le traitement de la GVH aiguë ne comptaient pas assez de patients âgés d'au moins 65 ans pour permettre de cerner une différence entre ces patients et des patients plus jeunes au chapitre de la réponse à JAKAVI.

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée au chapitre de l'innocuité et de l'efficacité de JAKAVI entre les patients âgés et les patients plus jeunes qui ont une GVH chronique.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité connue au ruxolitinib, à tout autre ingrédient de la préparation JAKAVI ou à une composante de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients qui souffrent ou ont déjà souffert de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

Des infections graves (dans certains cas, potentiellement mortelles, voire mortelles) causées par des microorganismes bactériens, mycobactériens, fongiques ou viraux (y compris des cas de réactivation) ou par d'autres germes opportunistes ont été signalées chez des patients traités par JAKAVI. Les infections signalées comprennent : la tuberculose, le zona, une infection causée par le virus JC, l'hépatite B et la pneumonie.

Les patients doivent être évalués et surveillés étroitement en raison du risque d'infections graves ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Il faut prendre les problèmes d'innocuité suivants en considération au moment de concevoir un schéma thérapeutique à l'intention d'un patient :

- Nombre de plaquettes
- Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles
- Insuffisance rénale

- Insuffisance hépatique
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9
- Ajustement possible de la posologie en fonction de l'efficacité et de l'innocuité du traitement
- Présence d'une tuberculose évolutive ou latente

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### **Myélofibrose et polycythémie vraie**

La dose initiale recommandée de JAKAVI pour le traitement de la myélofibrose et de la polycythémie vraie est fondée sur le nombre de plaquettes (Tableau 1). Il faut réaliser une numération plaquettaire et une formule sanguine avant d'entreprendre le traitement, puis toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose utilisée et au besoin selon l'état clinique du patient par la suite.

**Tableau 1. Doses initiales de JAKAVI à administrer aux patients atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie**

Nombre de plaquettes	Dose initiale	
	Myélofibrose	Polycythémie vraie
Plus de 200 000/mm <sup>3</sup>	20 mg deux fois par jour par voie orale	10 mg deux fois par jour par voie orale
De 100 000 à 200 000/mm <sup>3</sup>	15 mg deux fois par jour par voie orale	10 mg deux fois par jour par voie orale
De 75 000 à < 100 000/mm <sup>3</sup>	10 mg deux fois par jour par voie orale	5 mg deux fois par jour par voie orale
De 50 000 à < 75 000/mm <sup>3</sup>	5 mg deux fois par jour par voie orale	5 mg deux fois par jour par voie orale

Avant d'amorcer un traitement par JAKAVI, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être supérieur à 1000/mm<sup>3</sup>.

### **Réglage posologique en fonction de l'innocuité du traitement**

**Interruption du traitement :** Il faut interrompre le traitement par JAKAVI dans les cas suivants :

- nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm<sup>3</sup>;
- nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm<sup>3</sup>;
- hémoglobémie inférieure à 8 g/dL (chez les patients atteints de polycythémie vraie seulement).

Lorsque la numération globulaire franchit de nouveau ces valeurs minimales, il est possible de reprendre le traitement à raison de 5 mg deux fois par jour et de l'augmenter graduellement en

surveillant attentivement la numération globulaire.

En cas de saignement commandant une intervention, il convient d'interrompre le traitement, peu importe le nombre de plaquettes. Une fois le saignement résolu et sa cause sous-jacente maîtrisée, on peut envisager de recommencer le traitement à la dose utilisée précédemment. Si le saignement a cessé, mais que sa cause sous-jacente persiste, il faut envisager de recommencer le traitement par JAKAVI à une dose moins élevée.

**Réduction de la dose :** Lors du traitement d'une myélofibrose, il faut envisager de réduire la dose si le nombre de plaquettes diminue au rythme indiqué dans le Tableau 2 pour éviter toute interruption du traitement en raison d'une thrombocytopénie.

**Tableau 2. Recommandations posologiques en cas de thrombocytopénie lors du traitement d'une myélofibrose**

Nombre de plaquettes	Posologie au moment du déclin du nombre de plaquettes				
	25 mg 2 fois par jour	20 mg 2 fois par jour	15 mg 2 fois par jour	10 mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour
	Nouvelle posologie	Nouvelle posologie	Nouvelle posologie	Nouvelle posologie	Nouvelle posologie
De 100 000 à < 125 000/mm <sup>3</sup>	20 mg 2 fois par jour	15 mg 2 fois par jour	Pas de changement	Pas de changement	Pas de changement
De 75 000 à < 100 000/mm <sup>3</sup>	10 mg 2 fois par jour	10 mg 2 fois par jour	10 mg 2 fois par jour	Pas de changement	Pas de changement
De 50 000 à < 75 000/mm <sup>3</sup>	5 mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour	Pas de changement
Moins de 50 000/mm <sup>3</sup>	Interruption	Interruption	Interruption	Interruption	Interruption

Chez les patients atteints de polycythémie vraie, il faut envisager de réduire la dose si la concentration d'hémoglobine chute sous le seuil de 12 g/dL; en présence d'une concentration d'hémoglobine inférieure à 10 g/dL, il est recommandé de réduire la dose.

### Réglage posologique en fonction de l'efficacité du traitement

En cas de myélofibrose ou de polycythémie vraie, si le traitement ne se montre pas suffisamment efficace, il est possible d'augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour tout au plus. La dose maximale de JAKAVI est de 25 mg deux fois par jour. Il faut éviter d'augmenter la dose si les numérations globulaires ne sont pas adéquates. Le nombre de plaquettes doit excéder 125 000/mm<sup>3</sup> au moment de l'augmentation de la dose sans jamais être descendu sous les 100 000/mm<sup>3</sup>. Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être supérieur à 750/mm<sup>3</sup>.

Il faut s'abstenir d'augmenter la dose initiale pendant les quatre premières semaines du traitement chez les patients atteints de myélofibrose, et pendant les huit premières semaines du traitement chez les patients atteints de polycythémie vraie; par la suite, elle pourra être majorée toutes les 2 semaines, mais pas plus souvent.

Le traitement de la myélofibrose ou de la polycythémie vraie peut se poursuivre tant que le bilan entre ses bienfaits et les risques qu'il comporte demeure positif. Toutefois, chez les patients

atteints de myélofibrose, il faut y mettre un terme si, au bout de 6 mois, la rate n'a toujours pas diminué de volume ou si les symptômes ne se sont pas atténués. Dans le cas des patients atteints de polycythémie vraie, le traitement doit être cessé au bout de 16 mois si aucun bienfait clinique n'a été observé depuis sa mise en route.

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

La posologie recommandée dans le traitement de la GVH aiguë est de 5 mg par voie orale deux fois par jour. On peut envisager de porter la dose de JAKAVI à 10 mg (deux fois par jour) si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles et le nombre de plaquettes mesurés à la mise en route du traitement n'ont pas diminué d'au moins 50 % après au moins 3 jours de traitement.

La réduction graduelle de la dose de JAKAVI peut être envisagée chez les patients qui répondent au traitement et ont abandonné la corticothérapie. La dose de JAKAVI sera réduite d'un palier de dose environ toutes les 8 semaines (passant de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour, puis à 5 mg une fois par jour). Si les manifestations de la GVH aiguë réapparaissent pendant ou après la réduction de la dose de JAKAVI, il faut envisager de retourner à la posologie initiale.

### **Modification posologique fondée sur l'innocuité**

Il faut réaliser une formule sanguine (incluant la numération des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles) et le dosage de la bilirubine avant la mise en route du traitement, puis à intervalles de 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose administrée, et aussi souvent que l'état clinique du patient le justifie par la suite.

La prise en charge des effets indésirables peut exiger une réduction de la dose, la suspension ou l'abandon du traitement. Il est recommandé de réduire la dose par paliers (en la faisant passer de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour, puis à 5 mg une fois par jour). Si le patient ne tolère pas la dose de 5 mg une fois par jour, il faut abandonner JAKAVI. Les modifications posologiques recommandées en présence d'effets indésirables sont exposées au Tableau 3.

**Tableau 3. Modifications posologiques recommandées en présence d'effets indésirables chez les patients qui ont une GVH aiguë**

Résultats d'analyse	Recommandations posologiques
Nombre de plaquettes < 20 000/mm <sup>3</sup>	Réduire la dose de JAKAVI d'un palier. Si au bout de 7 jours le nombre de plaquettes est $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ , on peut revenir à la dose initiale; sinon, poursuivre le traitement à dose réduite.
Nombre de plaquettes < 15 000/mm <sup>3</sup>	Suspendre le traitement par JAKAVI jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ , puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) $\geq 500$ à < 750/mm <sup>3</sup>	Réduire la dose de JAKAVI d'un palier. Reprendre le traitement à la dose initiale si le NAN retourne à $> 1000/\text{mm}^3$ .
NAN < 500/mm <sup>3</sup>	Suspendre le traitement jusqu'à 14 jours, jusqu'à ce que le NAN soit $> 500/\text{mm}^3$ , puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier. Si le NAN est $> 1000/\text{mm}^3$ , le traitement peut reprendre à la dose initiale.
Élévation de la bilirubinémie totale, sans GVH du foie	De 3,0 à 5,0 x la LSN : poursuivre le traitement à dose réduite d'un palier jusqu'à ce que la bilirubinémie totale retourne à $\leq 3$ x la LSN. Si la bilirubinémie retourne à $\leq 3$ x la LSN en moins de 14 jours, augmenter la dose d'un palier, sinon, poursuivre le traitement à dose réduite.
	> 5,0 à 10,0 x la LSN : suspendre le traitement jusqu'à 14 jours, jusqu'à ce que la bilirubinémie totale retourne à $\leq 3$ x la LSN. Si la bilirubinémie retourne à $\leq 3$ x la LSN en moins de 14 jours, reprendre le traitement à la dose initiale, sinon, reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
	> 10,0 x la LSN : suspendre le traitement jusqu'à 14 jours, jusqu'à ce que la bilirubinémie totale retourne à $\leq 3,0$ x la LSN, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier, mais si elle ne retourne pas à $\leq 3$ x la LSN en moins de 14 jours, abandonner JAKAVI.
Élévation de la bilirubinémie totale, avec GVH du foie	> 3,0 à 5,0 x la LSN : poursuivre le traitement à dose réduite d'un palier jusqu'à ce que la bilirubinémie totale retourne à $\leq 3,0$ x la LSN.

LSN : limite supérieure de la normale

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

La posologie initiale de JAKAVI recommandée en cas de GVH chronique est de 10 mg par voie orale deux fois par jour.

En cas de GVH chronique, la réduction graduelle de la dose de JAKAVI peut être envisagée chez les patients qui répondent au traitement et ont abandonné la corticothérapie. Il est recommandé de réduire la dose de JAKAVI de 50 % tous les deux mois. Si les manifestations de la GVH chronique réapparaissent pendant ou après la réduction de la dose de JAKAVI, il faut envisager de retourner à la posologie initiale.

### **Modification posologique fondée sur l'innocuité**

Il faut réaliser une formule sanguine (incluant la numération des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles) et le dosage de la bilirubine avant la mise en route du traitement, puis à intervalles de 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose administrée, et aussi souvent que l'état clinique du patient le justifie par la suite.

La prise en charge des effets indésirables peut exiger une réduction de la dose, la suspension ou l'abandon du traitement. Il est recommandé de réduire la dose par paliers (en la faisant passer de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour, puis à 5 mg une fois par jour). Si le patient ne tolère pas la dose de 5 mg une fois par jour, il faut abandonner JAKAVI. Les modifications posologiques recommandées en présence d'effets indésirables sont exposées au Tableau 4.

**Tableau 4. Modifications posologiques recommandées en présence de thrombocytopénie, de neutropénie ou d'une hausse de la bilirubinémie totale chez les patients qui ont une GVH chronique**

Résultats d'analyse	Recommandations posologiques
Nombre de plaquettes < 20 000/mm <sup>3</sup>	Réduire la dose de JAKAVI d'un palier. Si au bout de 7 jours le nombre de plaquettes est ≥ 20 000/mm <sup>3</sup> , on peut revenir à la dose initiale; sinon, poursuivre le traitement à dose réduite.
Nombre de plaquettes < 15 000/mm <sup>3</sup>	Suspendre le traitement par JAKAVI jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit ≥ 20 000/mm <sup>3</sup> , puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) ≥ 500 à < 750/mm <sup>3</sup>	Réduire la dose de JAKAVI d'un palier. Reprendre le traitement à la dose initiale si le NAN retourne à > 1000/mm <sup>3</sup> .
NAN < 500/mm <sup>3</sup>	Suspendre le traitement jusqu'à ce que le NAN soit > 500/mm <sup>3</sup> , puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier. Si le NAN est > 1000/mm <sup>3</sup> , le traitement peut reprendre à la dose initiale.
Hausse de la bilirubinémie totale, sans GVH du foie	De 3,0 à 5,0 x la LSN : poursuivre le traitement à dose réduite d'un palier jusqu'à ce que la bilirubinémie totale retourne à ≤ 3 x la LSN.
	> 5,0 à 10,0 x la LSN : suspendre le traitement jusqu'à 14 jours, jusqu'à ce que la bilirubinémie totale retourne à ≤ 3,0 x la LSN. Si la bilirubinémie totale retourne à ≤ 3,0 x la LSN en moins de 14 jours, reprendre le traitement à la dose initiale, sinon, reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
	> 10,0 x la LSN : suspendre le traitement jusqu'à ce que la bilirubinémie totale retourne à ≤ 3,0 x la LSN, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
Hausse de la bilirubinémie totale, avec GVH du foie	> 3,0 x la LSN : poursuivre le traitement à dose réduite d'un palier jusqu'à ce que la bilirubinémie totale retourne à ≤ 3,0 x la LSN.

### **Modification posologique en cas d'interaction médicamenteuse**

#### **Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 ou des inhibiteurs modérés de la CYP2C9 et de la CYP3A4 (p. ex. le fluconazole)**

Si JAKAVI est administré avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 ou des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9 (y compris un agent inhibant ces deux isoenzymes à la fois, comme le fluconazole) à des patients atteints de myélofibrose, de polycythémie vraie ou ayant une GVH, il faut modifier la dose de JAKAVI conformément au Tableau 5.

Au début d'un traitement par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 ou par des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9, il est recommandé de vérifier plus souvent (p. ex., deux fois par semaine) les paramètres hématologiques du patient, de même que les signes et les symptômes cliniques évocateurs d'un effet indésirable de JAKAVI. Il faut éviter de recourir à ce type de médicament pendant l'emploi de JAKAVI si le nombre de plaquettes chute sous le

seuil de 100 000/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 5. Modifications de la posologie en cas d'usage concomitant de JAKAVI et de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 ou des agents inhibant modérément la CYP2C9 et la CYP3A4**

Médicaments pris avec JAKAVI	Modification recommandée de la dose de JAKAVI
<b>Dose initiale, patients atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie</b>	
Inhibiteurs modérés à double action (CYP2C9 et CYP3A4), y compris le fluconazole administré en doses ≤ 200 mg	Réduire la dose d'environ 50 % (en l'arrondissant à la teneur la plus proche)
Fluconazole administré en doses > 200 mg/jour	Éviter l'usage concomitant de JAKAVI et du fluconazole
Puissants inhibiteurs de la CYP3A4	Réduire la dose d'environ 50 % (en l'arrondissant à la teneur la plus proche)
<b>Dose initiale, patients ayant une GVH aiguë ou chronique</b>	
Inhibiteurs modérés à double action (CYP2C9 et CYP3A4), y compris le fluconazole administré en doses ≤ 200 mg	Réduire la dose d'environ 50 % (en l'arrondissant à la teneur la plus proche)
Fluconazole administré en doses > 200 mg/jour	Éviter l'usage concomitant de JAKAVI et du fluconazole
Puissants inhibiteurs de la CYP3A4	Surveiller les effets toxiques en réalisant une formule sanguine plus fréquemment et modifier la dose de JAKAVI si des effets indésirables surviennent (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).

## Posologie pour les populations particulières

### Enfants

L'efficacité et l'innocuité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie.

En présence de GVH aiguë ou chronique, la posologie de JAKAVI est la même chez les enfants de 12 ans ou plus que chez les adultes. L'innocuité et l'efficacité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans qui ont une GVH aiguë ou chronique.

### Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez les patients âgés.

### Insuffisance rénale

En présence de myélofibrose, de polycythémie vraie ou de GVH et d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30 à 50 mL/min) ou grave (ClCr de moins de 30 mL/min), il faut modifier la dose de JAKAVI conformément au Tableau 6

Durant le traitement par JAKAVI, il faut surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave avérée, car ils pourraient avoir besoin d'un réglage posologique pour

éviter l'apparition d'effets indésirables.

Nous disposons de peu de données pour déterminer les schémas posologiques qui conviendraient le mieux aux patients sous hémodialyse pour cause d'insuffisance rénale terminale. JAKAVI doit être administré après les séances d'hémodialyse, et seulement le jour même. JAKAVI ne doit pas être administré plus d'une fois par jour. Le moindre réglage de la posologie doit être accompagné d'une surveillance rigoureuse de l'efficacité et de l'innocuité du traitement. Il n'existe pas de données sur le schéma posologique à privilégier chez les patients traités par dialyse péritonéale ou par hémofiltration veineuse continue (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

**Tableau 6. Modifications posologiques recommandées en présence d'insuffisance rénale**

Gravité de l'insuffisance rénale	Nombre de plaquettes	Modification recommandée de la dose de JAKAVI
<b>Patients atteints de myélofibrose</b>		
<b>Modérée ou grave</b>	> 200 000/mm <sup>3</sup>	Réduire la dose d'environ 50 % (en l'arrondissant à la teneur la plus proche)
	De 100 000 à 200 000/mm <sup>3</sup>	
	< 100 000/mm <sup>3</sup>	Éviter l'usage de JAKAVI
<b>Terminale, patient hémodialysé</b>	> 200 000/mm <sup>3</sup>	Dose unique de 20 mg après la séance de dialyse
	De 100 000 à 200 000/mm <sup>3</sup>	Dose unique de 15 mg après la séance de dialyse
<b>Patients atteints de polycythémie vraie</b>		
<b>Modérée ou grave</b>	> 200 000/mm <sup>3</sup>	Réduire la dose d'environ 50 % (en l'arrondissant à la teneur la plus proche)
	De 100 000 à 200 000/mm <sup>3</sup>	
	< 100 000/mm <sup>3</sup>	Éviter l'usage de JAKAVI
<b>Terminale, patient hémodialysé</b>	N'importe quel	Dose unique de 10 mg après la séance de dialyse
<b>Patients ayant une GVH aiguë</b>		
<b>Modérée ou grave</b>	N'importe quel	5 mg une fois par jour
<b>Terminale, patient hémodialysé</b>	N'importe quel	Dose unique de 5 mg après la séance de dialyse
<b>Patients ayant une GVH chronique</b>		
<b>Modérée ou grave t</b>	N'importe quel	5 mg deux fois par jour
<b>Terminale, patient hémodialysé</b>	N'importe quel	Dose unique de 10 mg après la séance de dialyse

## Insuffisance hépatique

En présence de myélofibrose, de polycythémie vraie ou de GVH et d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, il faut modifier la dose de JAKAVI conformément au Tableau 7.

**Tableau 7. Modifications posologiques recommandées en présence d'insuffisance hépatique**

Gravité de l'insuffisance hépatique	Nombre de plaquettes	Modification recommandée de la dose de JAKAVI
<b>Patients atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie</b>		
Légère, modérée ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh)	> 200 000/mm <sup>3</sup>	Réduire la dose d'environ 50 % (en l'arrondissant à la teneur la plus proche)
	De 100 000 à 200 000/mm <sup>3</sup>	Réduire la dose d'environ 50 % (en l'arrondissant à la teneur la plus proche)
	< 100 000/mm <sup>3</sup>	Éviter l'usage de JAKAVI
<b>Patients ayant une GVH aiguë</b>		
Légère, modérée ou grave selon critères du NCI, sans GVH du foie	N'importe quel	Pas de modification
GVH aiguë du foie, de stade 4	N'importe quel	5 mg une fois par jour
GVH du foie et bilirubinémie totale > 3 x la LSN	N'importe quel	Surveiller plus fréquemment les effets toxiques et envisager de réduire la dose d'un palier
<b>Patients ayant une GVH chronique</b>		
Légère, modérée ou grave selon critères du NCI, sans GVH du foie	N'importe quel	Pas de modification
GVH chronique du foie, de grade 3	N'importe quel	Surveiller plus fréquemment la toxicité et envisager de réduire la dose d'un palier
GVH du foie et bilirubinémie totale > 3 x la LSN	N'importe quel	Surveiller plus fréquemment la toxicité et envisager de réduire la dose d'un palier

## 4.4 Administration

JAKAVI se prend par voie orale, avec ou sans aliments. Les patients doivent être informés qu'il faut avaler le comprimé en entier. Ne PAS couper, casser, dissoudre, écraser ou mâcher les comprimés.

## 4.5 Dose oubliée

S'il oublie une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire; il doit plutôt

attendre au moment normalement prévu pour sa prochaine dose.

## 5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote connu à opposer à une surdose de JAKAVI. Des doses unitaires allant jusqu'à 200 mg ont été administrées et ont été tolérées de manière acceptable. L'administration répétée de doses supérieures à celles recommandées a été reliée à une myélosuppression plus prononcée se manifestant, entre autres, par une leucopénie, une anémie et une thrombocytopénie. Il faut alors administrer le traitement de soutien qui convient.

L'hémodialyse ne devrait pas amplifier l'élimination du ruxolitinib.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 8. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 5 mg, à 10 mg, à 15 mg et à 20 mg  Chaque comprimé contient 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de ruxolitinib (base libre; sous forme de phosphate de ruxolitinib).	Hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique (type A), povidone.  Chaque comprimé à 5 mg contient 71,45 mg de lactose monohydraté Chaque comprimé à 10 mg contient 142,90 mg de lactose monohydraté Chaque comprimé à 15 mg contient 214,35 mg de lactose monohydraté Chaque comprimé à 20 mg contient 285,80 mg de lactose monohydraté

*Comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 5 mg :*

Comprimés ronds et bombés, d'une couleur allant du blanc à presque blanc et portant, marquées en creux, les mentions « NVR » d'un côté et « L5 » de l'autre.

*Comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 10 mg :*

Comprimés ronds et bombés, d'une couleur allant du blanc à presque blanc et portant, marquées en creux, les mentions « NVR » d'un côté et « L10 » de l'autre.

*Comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 15 mg :*

Comprimés ovaloïdes et bombés, d'une couleur allant du blanc à presque blanc et portant,

marquées en creux, les mentions « NVR » d'un côté et « L15 » de l'autre.

*Comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 20 mg :*

Comprimés fusiformes et bombés, d'une couleur allant du blanc à presque blanc et portant, marquées en creux, les mentions « NVR » d'un côté et « L20 » de l'autre.

### **Disponibilité**

Les comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 5 mg, à 10 mg à 15 mg et à 20 mg sont fournis sous forme de plaquettes alvéolées (4 plaquettes de 14 comprimés).

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Veillez consulter [3 « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

### **Généralités**

#### *Effets du sevrage chez les patients atteints de myélofibrose*

Les symptômes de myélofibrose peuvent réapparaître dans la semaine qui suit l'interruption temporaire ou définitive du traitement par JAKAVI. Certains patients atteints de myélofibrose, notamment ceux atteints d'une maladie aiguë intercurrente, ont connu des effets indésirables plus graves après avoir mis un terme à leur traitement par JAKAVI. On ignore cependant si l'interruption brusque du traitement par JAKAVI y aurait contribué. À moins qu'il soit absolument nécessaire de cesser le traitement abruptement, il vaudrait mieux envisager de réduire la dose de JAKAVI progressivement, quoique l'utilité de cette façon de procéder n'ait pas été éprouvée.

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

#### *Cancer de la peau sans mélanome*

Des cas de cancer de la peau sans mélanome (CPSM), notamment des carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par JAKAVI. La plupart de ces patients atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie avaient déjà reçu un traitement prolongé par l'hydroxyurée et présentaient des antécédents de CPSM ou de lésions cutanées pré malignes. Aucun lien de causalité avec JAKAVI n'a été établi. Les patients qui prennent JAKAVI doivent éviter le plus possible les facteurs de risque de cancer de la peau, comme l'exposition au soleil ou à toute autre source de rayons ultraviolets. Des examens périodiques de la peau sont recommandés chez les patients qui présentent un risque accru de cancer de la peau.

Le ruxolitinib ne s'est pas révélé carcinogène au cours des études de carcinogénicité menées chez l'animal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Le ruxolitinib ne s'est pas montré mutagène ni clastogène lorsqu'il a été soumis à la batterie d'épreuves normalisées visant à évaluer la génotoxicité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### *Cancers secondaires*

On a observé un risque accru de lymphome et d'autres cancers, excluant le CPSM, avec l'emploi d'un autre inhibiteur de JAK comparativement à l'emploi d'anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, affection contre laquelle JAKAVI n'est pas indiqué. Les fumeurs et anciens fumeurs courent un risque encore plus grand de cancers secondaires.

Le lien de causalité avec JAKAVI est incertain. Cependant, compte tenu des problèmes d'innocuité observés avec un autre inhibiteur de JAK, il faut soupeser les bienfaits et les risques chez chaque patient avant d'amorcer ou de poursuivre le traitement par JAKAVI, surtout chez les patients déjà porteurs d'un cancer (autre qu'un CPSM traité avec succès), les patients chez qui un cancer apparaît, les personnes âgées et les fumeurs et anciens fumeurs.

### **Cardiovasculaire**

#### *Ralentissement de la fréquence cardiaque et allongement de l'intervalle PR*

JAKAVI provoque un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Électrocardiographie](#)). La prudence s'impose s'il faut administrer JAKAVI à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà basse au début du traitement (moins de 60 battements par minute), qui ont des antécédents de syncope ou d'arythmie, de syndrome de dysfonctionnement sinusal, de bloc sino-auriculaire, de bloc auriculo-ventriculaire, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Il faut donc éviter le plus possible d'administrer des médicaments ralentissant la fréquence cardiaque et/ou allongeant l'intervalle PR durant un traitement par JAKAVI (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### *Anomalies ou hausse de la lipidémie*

Le traitement par JAKAVI a été associé à une hausse des taux des paramètres lipidiques, y compris du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des triglycérides. Une surveillance de la lipidémie et le traitement de la dyslipidémie conformément aux lignes directrices de pratique clinique en vigueur sont recommandés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).

#### *Thrombose*

Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (affection qui ne constitue pas une indication d'emploi de JAKAVI) qui recevaient un autre inhibiteur de JAK, le risque de thrombose, notamment de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP) et de thrombose artérielle, s'est révélé plus grand que chez des patients recevant des inhibiteurs du TNF. Au cours des essais cliniques menés chez des patients atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie, la fréquence des événements thromboemboliques a été comparable dans le groupe recevant JAKAVI et le groupe témoin. Pendant les essais cliniques menés avec répartition aléatoire chez des patients atteints de GVH chronique, on a rapporté 3 cas de TVP (1,8 %) dans le groupe recevant JAKAVI et 1 cas (0,6 %) dans le groupe témoin, qui recevait le meilleur traitement existant. Des cas d'EP ont été rapportés chez 3 (1,8 %) patients qui

recevaient JAKAVI et 3 (1,9 %) témoins. En présence de symptômes de thrombose, il faut mener une évaluation sans tarder et offrir le traitement approprié.

#### *Manifestations cardiovasculaires graves (MCVG)*

On a observé un risque accru de MCVG – dont mort d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral – avec l'emploi d'un autre inhibiteur de JAK comparativement à l'emploi d'anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, affection contre laquelle JAKAVI n'est pas indiqué. Rien n'indique que JAKAVI peut entraîner des MCVG. Cependant, compte tenu des problèmes d'innocuité observés avec un autre inhibiteur de JAK, il faut soupeser les bienfaits et les risques chez chaque patient avant d'amorcer ou de poursuivre le traitement par JAKAVI, surtout chez les personnes âgées, les fumeurs et anciens fumeurs et les patients ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients doivent être informés des symptômes d'une MCVG et des mesures à prendre le cas échéant.

### **Hématologique**

#### *Diminution de la numération globulaire*

Le traitement par JAKAVI peut provoquer des réactions indésirables de nature hématologique telles que la thrombocytopénie, l'anémie et la neutropénie. Il convient de réaliser une formule sanguine avant et pendant le traitement par JAKAVI (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une thrombocytopénie est plus susceptible de se manifester durant le traitement chez les patients atteints de myélofibrose dont le nombre de plaquettes est faible (moins de 200 000/mm<sup>3</sup>) dès le départ.

La thrombocytopénie se traite habituellement en réduisant la dose de JAKAVI ou en interrompant temporairement le traitement. Cependant, il faudra peut-être avoir recours à une transfusion de plaquettes si le tableau clinique l'exige (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les patients anémiques pourraient avoir besoin d'une transfusion de sang. Il faudra peut-être aussi envisager de modifier la posologie de JAKAVI ou d'interrompre le traitement pour les patients développant une anémie.

La neutropénie (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm<sup>3</sup>) se traite en interrompant temporairement le traitement par JAKAVI (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### *Hémorragie*

Des saignements (mortels dans certains cas) ont été signalés chez des patients traités par JAKAVI (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation](#)). Les numérations plaquettaires doivent être surveillées.

## Immunitaire

### *Infections*

Des infections graves incluant la pneumonie (mortelles dans certains cas) causées par des microorganismes bactériens, mycobactériens, fongiques ou viraux, ou par d'autres germes opportunistes ont été signalées chez des patients traités par JAKAVI.

Les patients doivent être surveillés étroitement en raison du risque d'infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques ou virales graves. Il ne faut pas amorcer un traitement par JAKAVI tant qu'une infection grave évolutive ne s'est pas résorbée. Les médecins doivent rester à l'affût des signes et des symptômes d'infections et, le cas échéant, amorcer sans délai le traitement approprié (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Le risque de troubles visuels, y compris une perte de vision, secondaires à une infection oculaire peut résulter d'une infection liée à l'emploi du ruxolitinib. Les médecins doivent surveiller étroitement l'apparition d'une infection oculaire chez les patients traités par JAKAVI afin de réduire les erreurs de diagnostic d'infections oculaires et de s'assurer que les patients reçoivent un traitement approprié.

### *Hépatite B*

Des hausses de la charge virale de l'hépatite B (titre d'ADN du VHB), associées ou non à une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST), ont été signalées chez des patients présentant une infection chronique par le VHB qui recevaient JAKAVI. L'effet de JAKAVI sur la réplication virale chez les patients atteints d'infection chronique par le VHB est inconnu. Les patients atteints d'infection chronique par le VHB doivent être traités et suivis suivant les lignes directrices cliniques.

### *Tuberculose*

On a signalé des cas de tuberculose, dont certains se sont révélés mortels, chez des patients qui recevaient JAKAVI. Avant d'amorcer le traitement, il importe d'évaluer tous les patients afin de s'assurer qu'ils ne sont pas atteints d'une forme active ou inactive (latente) de la tuberculose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire). JAKAVI ne doit pas être administré en présence d'une infection tuberculeuse. Pendant le traitement par JAKAVI, il faut rester à l'affût des manifestations d'une tuberculose évolutive.

### *Zona*

Les médecins doivent mettre leurs patients en garde contre les premiers signes et symptômes du zona et leur conseiller de se faire traiter le plus tôt possible le cas échéant.

### *Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*

Des cas de LEMP ont été rapportés lors de l'emploi de JAKAVI. La LEMP peut entraîner une grave invalidité ou la mort. Aucun lien entre le risque d'apparition d'une LEMP et la prise de JAKAVI n'a été établi. Néanmoins, le médecin devra être particulièrement attentif à la présence de symptômes évocateurs d'une LEMP dont le patient pourrait ne pas être conscient (p. ex.,

symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). On doit surveiller l'apparition ou l'aggravation de l'une ou l'autre de ces manifestations et, le cas échéant, envisager l'adoption des mesures diagnostiques appropriées et l'orientation du patient vers un neurologue. Il faut suspendre le traitement par JAKAVI si une LEMP est soupçonnée et y mettre fin définitivement lorsque le diagnostic est confirmé.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

*Numération globulaire* : Une numération globulaire doit être effectuée avant le début du traitement par JAKAVI.

Il faut réaliser une formule sanguine à des fins de contrôle toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose utilisée, puis au besoin selon l'état clinique du patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

*Surveillance des lipides* : Une surveillance des lipides doit être réalisée avant d'instaurer le traitement par JAKAVI, 4 semaines après le début du traitement et régulièrement par la suite.

*Épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales* : Il faut effectuer des épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales avant de commencer un traitement par JAKAVI et périodiquement par la suite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

*Surveillance de l'innocuité du traitement sur le plan cardiaque* : Le pouls et la pression artérielle des patients traités par JAKAVI doivent être surveillés. Il faut réaliser un examen électrocardiographique avant d'entreprendre le traitement par JAKAVI et périodiquement par la suite afin de déceler un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Électrocardiographie](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

*Dépistage de la tuberculose* : On doit effectuer un test cutané à la tuberculine et/ou un test de libération de l'interféron gamma avant d'amorcer le traitement par JAKAVI afin de déceler la présence d'une infection tuberculeuse. Les résultats de ces épreuves doivent cependant être interprétés avec prudence chez les patients gravement malades ou immunodéprimés vu l'éventualité d'un résultat faussement négatif.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité** : Il n'existe aucune donnée sur l'effet du ruxolitinib sur la fertilité humaine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).
- **Térogénicité** : Il n'existe aucune étude rigoureusement menée et contrôlée sur l'utilisation de JAKAVI chez la femme enceinte. Le ruxolitinib a fait preuve de propriétés embryotoxiques et fœtotoxiques chez la rate et la lapine (hausse des pertes post-implantatoires et diminution du poids fœtal) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). En outre, on ignore quel peut être le risque de térogénicité chez les humains. L'emploi de JAKAVI n'est pas recommandé durant la grossesse.

Il faut informer les femmes aptes à procréer que JAKAVI peut nuire au développement du fœtus s'il est utilisé pendant la grossesse et leur conseiller de prendre les précautions qui s'imposent (c'est-à-dire utiliser une méthode de contraception associée à un taux de grossesse < 1 %) pour éviter de tomber enceintes durant le traitement.

On ignore si le ruxolitinib et ses métabolites se retrouvent dans le sperme. Les hommes doivent donc prendre les précautions qui s'imposent pour éviter de concevoir un enfant durant leur traitement par JAKAVI.

En cas de grossesse, il faudra évaluer les risques en regard des bienfaits du traitement chez chacune des femmes et bien les informer sur les risques pour le fœtus en leur transmettant les données les plus récentes.

## **Sensibilité/résistance**

JAKAVI contient du lactose. Les patients qui présentent les problèmes héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, un déficit en lactase et une malabsorption du glucose et du galactose devraient s'abstenir de prendre ce médicament.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe aucune étude rigoureusement menée et contrôlée sur l'utilisation de JAKAVI chez la femme enceinte. Le ruxolitinib a fait preuve de propriétés embryotoxiques et fœtotoxiques chez la rate et la lapine (hausse des pertes post-implantatoires et diminution du poids fœtal) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

En outre, on ignore quel peut être le risque de tératogénicité chez les humains. L'emploi de JAKAVI n'est pas recommandé durant la grossesse.

#### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si le ruxolitinib passe dans le lait maternel humain. Il n'existe aucune donnée sur les effets du ruxolitinib sur le nourrisson allaité et sur la production de lait.

Le ruxolitinib et ses métabolites ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes, à une concentration 13 fois plus élevée que celle mesurée dans leur plasma.

Comme l'emploi de JAKAVI pourrait entraîner des effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, on doit choisir entre l'allaitement et l'administration de JAKAVI, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère. On recommande aux femmes de s'abstenir d'allaiter durant le traitement par JAKAVI et pendant 2 semaines après avoir reçu la dernière dose de ce médicament.

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** L'efficacité et l'innocuité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants

atteints de myéloblastose ou de polycythémie vraie. Par conséquent, l'utilisation chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **Enfants (de 12 à < 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de JAKAVI chez les enfants de 12 ans ou plus qui ont une GVH aiguë sont appuyées par des données probantes issues d'études comparatives bien conçues menées chez des adultes, ainsi que par des données supplémentaires sur le comportement pharmacocinétique et l'innocuité de JAKAVI recueillies chez un petit nombre d'enfants (n = 5).

L'innocuité et l'efficacité de JAKAVI ont été évaluées chez 4 adolescents ayant une GVH chronique au cours de l'étude de phase III REACH3 menée avec répartition aléatoire.

Les mises en garde formulées pour les adultes s'appliquent également aux enfants.

L'innocuité et l'efficacité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans qui ont une GVH aiguë ou chronique.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

##### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en matière d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes atteints de myéloblastose ou de polycythémie vraie.

Les études cliniques portant sur le traitement de la GVH aiguë ne comptaient pas assez de patients âgés d'au moins 65 ans pour permettre de cerner une différence entre ces patients et des patients plus jeunes au chapitre de la réponse à JAKAVI.

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée au chapitre de l'innocuité et de l'efficacité de JAKAVI entre les patients âgés et les patients plus jeunes qui ont une GVH chronique.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

#### **Myéloblastose**

En ce qui a trait à l'analyse principale de l'innocuité chez les patients atteints de myéloblastose, la durée médiane de l'exposition à JAKAVI a été de 10,8 mois. Parmi les effets indésirables de nature hématologique les plus souvent rapportés (n = 301 patients traités par JAKAVI lors des études COMFORT-I et COMFORT-II, tous grades confondus selon la classification CTCAE), on trouve l'anémie (82 %), la thrombocytopénie (70 %) et la neutropénie (16 %), qui sont toutes les trois liées à la dose.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment signalés ont été les

ecchymoses (21 %), les étourdissements (15 %) et les céphalées (14 %).

À l'analyse des résultats regroupés des études cliniques de phase III sur la myélofibrose, le taux d'abandons motivés par des effets indésirables, indépendamment de la causalité, s'est chiffré à 10 % chez les sujets traités par JAKAVI, la raison la plus souvent invoquée étant une thrombocytopénie (1 %). La thrombocytopénie a mené à une réduction de la dose chez 41 % des patients recevant JAKAVI.

Pendant l'étude comparative avec un placebo et avec répartition aléatoire des sujets (COMFORT-I), 61 % des patients traités par JAKAVI et 38 % des patients témoins ont dû recevoir des transfusions de globules rouges durant la phase de traitement. Lors de l'étude COMFORT-II, la fréquence des transfusions de concentrés de globules rouges s'est élevée à 53 % dans le groupe traité par JAKAVI et à 41 % dans celui ayant reçu le meilleur traitement existant.

L'évaluation de l'innocuité de JAKAVI dans le traitement de la myélofibrose a reposé sur les données recueillies pendant le suivi de longue durée des deux études de phase III COMFORT-I et COMFORT-II, notamment chez les 301 patients qui avaient reçu JAKAVI d'emblée à l'issue de la répartition aléatoire et chez les 156 patients qui étaient passés du traitement témoin à JAKAVI. La durée médiane de l'exposition à JAKAVI, sur laquelle les fréquences des effets indésirables sont fondées, a été de 30,5 mois (extrêmes de 0,3 à 68,1).

Les effets indésirables les plus fréquemment relevés ont été l'anémie (84 %) et la thrombocytopénie (81 %).

Les effets indésirables hématologiques (tous grades CTCAE confondus) comprenaient l'anémie (84 %) la thrombocytopénie (81 %) et la neutropénie (21 %). Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été les ecchymoses (33 %), les étourdissements (22 %) et les infections des voies urinaires (21 %).

Les anomalies des paramètres biologiques non hématologiques les plus fréquentes ont été une hausse des taux d'ALT (41 %) et d'AST (32 %), et l'hypertriglycéridémie (25 %). Cependant, aucun cas d'hypertriglycéridémie ou de hausse du taux d'AST de grade 3 ou 4 (selon la classification CTCAE) ni de hausse du taux d'ALT de grade 4 n'a été observé.

Le traitement a été abandonné en raison d'effets indésirables, sans égard à la cause, par 30,0 % des patients recevant JAKAVI.

### **Polycythémie vraie**

L'analyse principale de l'innocuité menée chez les patients atteints de polycythémie vraie à la 32<sup>e</sup> semaine de l'étude RESPONSE a révélé que les effets indésirables de nature hématologique les plus souvent rapportés (chez 110 patients traités par JAKAVI pendant cette étude) comprenaient l'anémie (44 %) et la thrombocytopénie (25 %).

Les quatre effets indésirables non hématologiques rapportés plus souvent dans le groupe traité par JAKAVI que dans le groupe ayant reçu le meilleur traitement existant étaient la diarrhée (15 %), les spasmes musculaires (12 %), les étourdissements (12 %) et la dyspnée (10 %).

Des effets indésirables, sans égard à la causalité, ont entraîné l'abandon du traitement chez 4 % des patients traités par JAKAVI et 2 % des patients ayant reçu le meilleur traitement existant.

Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné un ajustement de la posologie dans le groupe traité par JAKAVI étaient l'anémie et la thrombocytopénie.

L'évaluation de l'innocuité de JAKAVI dans le traitement de la polycythémie vraie a reposé sur les données recueillies pendant le suivi de longue durée des deux études de phase III RESPONSE et RESPONSE 2, notamment chez 184 patients qui avaient initialement reçu JAKAVI à l'issue de la répartition aléatoire et 156 patients qui étaient passés du traitement témoin à JAKAVI. La durée médiane de l'exposition à JAKAVI, sur laquelle les fréquences des effets indésirables sont fondées, a été de 41,7 mois (extrêmes de 0,03 à 59,7).

Les effets indésirables rapportés le plus souvent comprenaient l'anémie (62 %) et la hausse du taux d'ALT (45 %).

Les effets indésirables de nature hématologique comprenaient l'anémie (62 %) et la thrombocytopénie (25 %).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été le gain de poids (20 %), les étourdissements (19 %) et les céphalées (18 %).

Un abandon motivé par des effets indésirables, indépendamment de la causalité, a été observé chez 19,4 % des patients traités par JAKAVI.

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

L'innocuité de JAKAVI chez des patients ayant une GVH aiguë a été évaluée lors de l'étude multicentrique de phase II REACH1 menée en mode ouvert dans un seul groupe de 71 adultes (ayant entre 18 et 73 ans) qui recevaient tous des corticostéroïdes, seuls ou en association avec d'autres immunosuppresseurs pour le traitement de première intention d'une GVH aiguë. La durée médiane de l'exposition à JAKAVI était de 6,6 semaines (extrêmes de 0,6 et 115,9).

Dans l'ensemble, les effets indésirables rapportés le plus souvent ont été l'anémie (87 %), la thrombocytopénie (84 %), et la neutropénie (65 %).

Les anomalies des paramètres hématologiques considérées comme des effets indésirables comprenaient l'anémie (87 %), la thrombocytopénie (84 %) et la neutropénie (65 %). Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été les nausées (32 %), la septicémie (23 %) et l'hypertension (23 %).

Les plus fréquentes anomalies de paramètres biologiques non hématologiques considérées comme des effets indésirables ont été une hausse des taux d'ALT (51 %) et d'AST (51 %). La plupart de ces effets étaient de grade 1 ou 2.

Des effets indésirables graves, quelle qu'en soit la cause, ont touché 83 % des patients. Les effets indésirables graves rapportés le plus souvent (chez au moins 5 patients) ont été la septicémie, la pyrexie, l'insuffisance respiratoire, les infections pulmonaires et la pneumonie. On a rapporté 4 cas de septicémie mortelle.

Par ailleurs, 32 % des patients ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables, quelle qu'en soit la cause. L'effet indésirable ayant le plus souvent mené à l'abandon du traitement était la septicémie (6 %).

L'innocuité de JAKAVI en présence d'une GVH aiguë a également été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte de phase III, menée avec répartition aléatoire (REACH2) et visant à comparer le ruxolitinib au meilleur traitement existant, tous deux ajoutés au schéma immunosuppresseur suivi par des adultes et des adolescents ( $\geq 12$  ans) faisant une GVH aiguë de grade II, III ou IV réfractaire aux stéroïdes. JAKAVI leur a été administré par voie orale à la dose de départ de 10 mg deux fois par jour. La durée médiane de l'exposition à JAKAVI, fondée sur les 152 patients ayant initialement reçu JAKAVI à l'issue de la répartition aléatoire et les 49 patients qui étaient passés à JAKAVI après avoir reçu le meilleur traitement existant pendant 28 jours, a été de 8,9 semaines (extrêmes de 0,3 à 66,1). Les données sur l'innocuité présentées ci-dessous ont été recueillies jusqu'au 28<sup>e</sup> jour du traitement réparti aléatoirement.

Dans l'ensemble, les effets indésirables rapportés le plus souvent jusqu'au 28<sup>e</sup> jour ont été la thrombocytopénie (78 %), l'anémie (60 %) et la neutropénie (44 %).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents comprenaient une infection par le cytomégalovirus (28 %), la septicémie (13 %), l'hypertension (11 %) et les infections des voies urinaires (10 %).

Les plus fréquentes anomalies des paramètres biologiques non hématologiques considérées comme des effets indésirables ont été une hausse des taux d'ALT (41 %) et d'AST (30 %) et l'hypercholestérolémie (37 %). La majorité de ces effets étaient de grade 1 ou 2.

Des effets indésirables graves toutes causes confondues survenus jusqu'au 28<sup>e</sup> jour ont touché 38 % des patients. Les effets indésirables graves rapportés le plus souvent (chez > 2 % des patients) ont été la septicémie, la diarrhée, les infections par le cytomégalovirus, l'insuffisance respiratoire et le choc septique. On a rapporté 7 cas de septicémie mortelle.

Par ailleurs, 11 % des patients ont abandonné le traitement par JAKAVI à cause d'effets indésirables, quelle qu'en soit la cause. Les effets indésirables ayant le plus souvent mené à l'abandon du traitement jusqu'au 28<sup>e</sup> jour étaient l'anémie (2 %) et la thrombocytopénie (2 %).

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

L'innocuité de JAKAVI chez les patients présentant une GVH chronique a été évaluée lors de l'étude multicentrique de phase III REACH3 menée en mode ouvert. La durée médiane de l'exposition à JAKAVI, fondée sur les 165 patients ayant initialement reçu JAKAVI à l'issue de la répartition aléatoire et les 61 patients qui étaient passés à JAKAVI après avoir reçu le meilleur traitement existant sur 6 cycles était de 41,4 semaines (extrêmes de 0,7 et 127,3).

Les fréquences des effets indésirables exposées au Tableau 17 et dans les paragraphes suivants reposent sur les données recueillies pendant le traitement réparti aléatoirement jusqu'au premier jour du 7<sup>e</sup> cycle et sur une exposition médiane de 25,6 semaines (extrêmes de 0,7 et 25,6), aux fins de comparaison de JAKAVI et du meilleur traitement existant.

Dans l'ensemble, les effets indésirables rapportés le plus souvent ont été l'anémie (68 %), l'hypercholestérolémie (53 %) et une hausse des taux d'AST (48 %) et d'ALT (40 %).

Les anomalies des paramètres hématologiques considérées comme des effets indésirables comprenaient l'anémie (68 %), la thrombocytopénie (36 %) et la neutropénie (27 %).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été les suivants : hypertension (16 %), céphalées (9 %) et infection des voies urinaires (9 %).

Les plus fréquentes anomalies des paramètres biologiques non hématologiques considérées comme des effets indésirables ont été l'hypercholestérolémie (53 %), la hausse des taux d'AST (48 %), d'ALT (40 %) et de créatine (39 %). La majorité de ces effets étaient de grade 1 ou 2.

Des effets indésirables graves, quelle qu'en soit la cause, ont touché 33 % des patients. Les effets indésirables graves rapportés le plus souvent (chez > 2 % des patients) comprenaient la pneumonie, la pyrexie et les infections des voies respiratoires inférieures. Les effets indésirables graves ont entraîné la mort de 17 patients et ont été reliés au traitement à l'étude dans 8 cas.

Par ailleurs, 16 % des patients recevant JAKAVI ont abandonné leur traitement à cause d'effets indésirables. L'effet indésirable ayant le plus souvent mené à l'abandon du traitement a été la pneumonie (5 %).

## **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques*

*portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.*

### **Myélofibrose**

Au moment de la demande originale d'autorisation de commercialisation, JAKAVI avait été administré à 617 patients atteints de différentes maladies. Le bilan d'innocuité de JAKAVI chez les patients atteints de myélofibrose a été dressé à partir des données recueillies chez 589 patients ayant reçu ce médicament dans le cadre de deux études de base de phase III et d'une étude de phase II de confirmation.

Au moment de l'analyse principale des données issues de la période de traitement après répartition aléatoire des deux études de base COMFORT-I et COMFORT-II, 301 patients avaient été exposés à JAKAVI durant une période médiane de 10,8 mois (extrêmes : 2 semaines et 19,5 mois). La plupart des patients (68,4 %) ont été traités pendant 9 mois au moins. Au début de l'étude, le nombre de plaquettes de 111 (36,9 %) de ces 301 patients se situait entre 100 000 et 200 000/mm<sup>3</sup>, tandis que celui des 190 (63,1 %) patients restants était supérieur à 200 000/mm<sup>3</sup>.

L'étude de phase III COMFORT-I a été menée à double insu, par comparaison avec un placebo et avec répartition aléatoire de sujets atteints de myélofibrose primitive (MP), de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie (MCPV) ou d'une myélofibrose consécutive à une thrombocythémie essentielle (MCTE). Dans le cadre de cette étude, 309 patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir JAKAVI (155 patients) ou des comprimés de placebo appariés (151 patients).

L'étude de phase III COMFORT-II sur l'efficacité et l'innocuité des comprimés JAKAVI a été réalisée en mode ouvert et avec répartition aléatoire. Il s'agissait de comparer les comprimés JAKAVI au meilleur traitement existant chez des patients atteints de MP, de MCPV ou de MCTE. Au cours de cette étude, 219 patients préalablement stratifiés en fonction de leur pronostic ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2 pour 1 de manière à recevoir soit les comprimés JAKAVI (146 patients), soit le meilleur traitement existant (73 patients).

### **Tableau résumant les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables survenus durant les essais cliniques (Tableaux 9 à 17) sont catégorisés selon la terminologie MedDRA par système et classe d'organes. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés par ordre de fréquence, les plus courants apparaissant en premier.

**Tableau 9 Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients atteints de myélofibrose pendant les études cliniques à répartition aléatoire**

Système et classe d'organes selon la classification MedDRA/terme privilégié <sup>1</sup>	COMFORT-I				COMFORT-II			
	JAKAVI N = 155		Placebo N = 151		JAKAVI N = 146		Meilleur traitement existant N = 73	
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades c	Grade ≥ 3
<b>Tous les effets indésirables confondus</b>	64	7	38	5	57	11	33	6
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>								
Tous les saignements confondus <sup>2</sup>	37	5	26	3	27	5	18	3
Ecchymoses <sup>3</sup>	27	1	15	0	15	0	6	0
Autres saignements <sup>4</sup>	13	3	9	1	14	2	14	3
Hémorragies digestives <sup>5</sup>	4	1	4	2	6	1	1	0
Hémorragie intracrânienne <sup>6</sup>	1	1	1	1	1	1	0	0
<b>Troubles cardiaques</b>								
Angor de poitrine / Angor instable	0	0	0	0	4	0	1	0
Bradycardie/ bradycardie sinusale	3	0	1	0	3	0	0	0
Palpitations	3	0	1	0	5	0	1	0
<b>Troubles digestifs</b>								
Flatulences	5	0	1	0	1	0	0	0
<b>Troubles généraux et troubles au point d'administration</b>								
Pyrexie	12	1	8	1	15	2	10	0
<b>Infections et infestations</b>								
Pneumonie	11	7	8	6	6	2	9	6
Infection urinaire <sup>7</sup>	10	0	5	1	15	2	7	0
Zona <sup>8</sup>	2	0	1	1	7	1	0	0
Tuberculose	0	0	0	0	1	1	0	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>								
Gain de poids <sup>9</sup>	9	1	1	1	11	2	1	1
<b>Affections du système nerveux</b>								
Étourdissements <sup>10</sup>	19	1	8	0	10	0	10	3
Mal de tête	16	0	6	0	2	1	6	0
<p>Les effets indésirables ont été jugés liés à Jakavi à partir de leur fréquence, de leur gravité et d'autres critères.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un sujet qui aurait éprouvé un effet indésirable à plusieurs reprises n'a été comptabilisé qu'une seule fois dans cette catégorie d'effets indésirables.</li> <li>- Les effets indésirables les plus graves ont été comptabilisés.</li> </ul> <p><sup>1</sup> La fréquence de la plupart des effets indésirables précisés dans ce tableau au moyen des termes privilégiés englobe celle d'autres effets indésirables nommés en des termes similaires. En pareil cas, ils sont assortis de renvois.</p>								

<sup>2</sup> Comprend tous les termes privilégiés dans les catégories énumérées ci-dessous, aux renvois 3, 4, 5 et 6.

<sup>3</sup> Comprend tous les termes privilégiés dans cette catégorie : contusion, hématome, ecchymoses, pétéchies, plus grande propension aux ecchymoses, hématome périorbital, purpura, hématome au point d'injection et hématome au point de ponction.

<sup>4</sup> Comprend tous les termes privilégiés de cette catégorie : épistaxis, hématurie, hémorragie postopératoire, hémorragie rétinienne, hémorragie conjonctivale, hémoptysie, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie génitale, hémorragie, anémie hémorragique, hémorragie intra-abdominale, hémorragie buccale, hémorragie musculaire, hématome rétropéritonéal, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie splénique, hématurie, saignements gingivaux, hématome intra-abdominal, hémorragie péritonéale et hématome splénique

<sup>5</sup> Comprend les termes privilégiés de cette catégorie : hémorragie digestive, melæna, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie rectale, émission de selles sanglantes, saignement de varices œsophagiennes, hémorragie digestive haute et saignement de varices gastriques.

<sup>6</sup> Comprend tous les termes privilégiés de cette catégorie : hémorragie cérébrale et hématome sous-dural.

<sup>7</sup> Comprend tous les termes privilégiés de cette catégorie : infection urinaire, cystite, sepsis à point de départ urinaire, infection urinaire d'origine bactérienne, pyurie, bactériurie, infection rénale, bactériurie ou présence de nitrites dans les urines.

<sup>8</sup> Comprend les termes privilégiés de la catégorie « zona » : algie post-zostérienne, infection par le virus herpétique et névralgie faciale.

<sup>9</sup> Comprend les termes privilégiés de cette catégorie : prise de poids et prise de poids anormale.

<sup>10</sup> Comprend les termes privilégiés de la catégorie « étourdissements » : vertiges, trouble de l'équilibre, vertiges orthostatiques et maladie de Ménière. De plus, une labyrinthite de grade 1 a été diagnostiquée chez 1 patient de l'étude 352 (groupe traité par JAKAVI). Pendant l'essai COMFORT-I, la fréquence des effets indésirables reposait sur des expositions médianes de 7,8 mois (extrêmes de 2,6 et 13,6) dans le groupe recevant JAKAVI et de 7,1 mois (extrêmes de 1,1 et 13,4) dans le groupe recevant le placebo.

Pendant l'essai COMFORT-II, la fréquence des effets indésirables reposait sur des expositions médianes de 11,8 mois (extrêmes de 0,5 et 17,3) dans le groupe recevant JAKAVI et de 10,4 mois (extrêmes de 0,03 et 15,4) dans le groupe recevant le meilleur traitement existant

Après l'abandon du traitement, les symptômes de la myélofibrose, tels que la fatigue, l'ostéalgie, la fièvre, le prurit, les sueurs nocturnes, la splénomégalie symptomatique et la perte de poids, sont réapparus rapidement chez certains patients. Au cours des études cliniques, le score total de symptomatologie attribué à la myélofibrose est graduellement revenu aux valeurs de départ dans les sept jours qui ont suivi l'interruption du traitement.

## Description de certains effets indésirables

### Infections

Dans le cadre des essais cliniques de phase III sur la myélofibrose, 1,0 % des patients ont fait une infection urinaire de grade 3 ou 4, alors que 4,3 % des patients ont été atteints de zona (tous grades confondus) et 1,0 %, de tuberculose (tous grades confondus). Ont également été rapportés un sepsis à point de départ urinaire chez 1,0 % des patients et 1 cas d'infection rénale.

### Saignements

Pendant les études de base de phase III sur la myélofibrose, des hémorragies (y compris des hématomes intracrâniens et digestifs, des ecchymoses et d'autres types de saignements) ont été signalées chez 32,6 % des patients exposés à JAKAVI et chez 23,2 % des patients ayant reçu le traitement de comparaison (placebo ou meilleur traitement existant). La fréquence des hémorragies de grade 3 ou 4 a été similaire pour tous les patients, qu'ils aient été traités par JAKAVI ou par le traitement de comparaison (4,7 % versus 3,1 %). Les hémorragies rapportées durant le traitement étaient majoritairement des ecchymoses (65,3 %). Ces dernières ont été signalées plus souvent chez les patients qui avaient pris JAKAVI que chez ceux ayant reçu le traitement de comparaison (21,3 % versus 11,6 %). Une hémorragie intracrânienne a été

objectivée chez 1 % des patients exposés à JAKAVI et chez 0,9 % de ceux qui avaient reçu le traitement de comparaison. Des hémorragies digestives ont été signalées chez 5,0 % des patients des groupes JAKAVI par rapport à 3,1 % des patients des groupes de comparaison. Les autres types de saignements (y compris l'épistaxis, l'hémorragie postopératoire et l'hématurie) ont été rapportés chez 13,3 % des patients ayant pris JAKAVI contre 10,3 % de ceux auxquels on avait administré les traitements de comparaison.

### **Augmentation de la pression artérielle systolique**

Durant les études cliniques de base de phase III sur la myélofibrose, on a constaté lors d'au moins une visite une hausse de la pression artérielle systolique de 20 mmHg ou plus par rapport au début de l'étude chez 31,5 % des patients traités par JAKAVI contre 19,5 % des témoins. Au cours de l'étude COMFORT-I, la hausse moyenne de la pression artérielle systolique par rapport au début de l'étude allait de 0 à 2 mmHg chez les sujets traités par JAKAVI, alors que les témoins ont obtenu une réduction allant de 2 à 5 mmHg. Dans le cadre de l'étude COMFORT-II, les valeurs moyennes enregistrées n'étaient pas très différentes entre les patients ayant reçu JAKAVI et les témoins.

### **Électrocardiographie**

Pendant les études cliniques de phase III sur la myélofibrose, les investigateurs ont fait le rapprochement entre le traitement par JAKAVI à l'état d'équilibre et des réductions de la fréquence cardiaque, ainsi que des allongements de l'intervalle PR, les différences observées étant statistiquement significatives par rapport aux valeurs de départ dans les deux cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire, et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Lors de l'étude comparative avec placebo, les variations moyennes ajustées en fonction du placebo observées par rapport aux valeurs de départ étaient significatives sur le plan statistique et oscillaient entre -6 et -8 battements par minute pour la fréquence cardiaque et entre 6 et 9 ms pour l'allongement de l'intervalle PR de la 4<sup>e</sup> à la 24<sup>e</sup> semaine. Parmi les sujets dont l'intervalle PR était normal au départ, 12,3 % des sujets traités par JAKAVI, 4,9 % de ceux ayant pris le placebo et 4,7 % de ceux ayant reçu le meilleur traitement existant ont connu des allongements de leur intervalle PR supérieurs à 200 ms durant leur traitement.

Aucun allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTc n'a été relevé dans l'étude de phase III comparative avec placebo. Des allongements de 4 à 5 ms en moyenne ont été observés par rapport aux valeurs de départ durant les 4<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaines de l'étude de phase III sur la myélofibrose ayant le meilleur traitement existant comme élément de comparaison.

Les effets indésirables survenus jusqu'à la 256<sup>e</sup> semaine du suivi de longue durée des études COMFORT-I et COMFORT-II chez les patients atteints de myélofibrose sont résumés au tableau suivant.

**Tableau 10. Effets indésirables survenus chez les patients atteints de myélofibrose pendant le suivi de longue durée (jusqu'à la 256<sup>e</sup> semaine des études COMFORT-I et COMFORT-II)**

Système et classe d'organes selon la classification MedDRA/terme privilégié	JAKAVI N = 301		Sujets passés à JAKAVI N = 156		Total N = 457	
	n (%) Tous grades	n (%) Grade ≥ 3	n (%) Tous grades	n (%) Grade ≥ 3	n (%) Tous grades	n (%) Grade ≥ 3
<b>Tous effets indésirables confondus</b>	247 (82)	80 (27)	118 (76)	35 (22)	365 (80)	115 (25)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>						
Saignements <sup>1</sup>	149 (50)	29 (10)	76 (49)	13 (8)	225 (49)	42 (9)
Ecchymoses <sup>1</sup>	102 (34)	2 (1)	50 (32)	1 (1)	152 (33)	3 (1)
Autres saignements <sup>1</sup>	72 (24)	14 (5)	39 (25)	4 (3)	111 (24)	18 (4)
Hémorragies digestives <sup>1</sup>	30 (10)	11 (4)	16 (10)	7 (5)	46 (10)	18 (4)
Hémorragie intracrânienne <sup>1</sup>	4 (1)	4 (1)	2 (1)	2 (1)	6 (1)	6 (1)
<b>Troubles cardiaques</b>						
Palpitations <sup>2</sup>	21 (7)	0	8 (5)	0	29 (6)	0
Bradycardie/ bradycardie sinusale <sup>2</sup>	14 (5)	0	4 (3)	1 (1)	18 (4)	1 (0,2)
Angine /angine instable <sup>2</sup>	9 (3)	0	5 (3)	1 (1)	14 (3)	1 (0,2)
<b>Troubles digestifs</b>						
Flatulences <sup>2</sup>	14 (5)	0	4 (3)	0	18 (4)	0
<b>Troubles généraux et troubles au point d'administration</b>						
Pyrexie <sup>2</sup>	79 (26)	6 (2)	28 (18)	2 (1)	107 (23)	8 (2)
<b>Infections et infestations</b>						
Infection des voies urinaires <sup>1</sup>	71 (24)	10 (3)	27 (17)	7 (5)	98 (21)	17 (3)
Pneumonie <sup>1</sup>	63 (20)	40 (13)	27 (17)	13 (8)	90 (19)	53 (12)
Zona <sup>1</sup>	32 (11)	1 (0,3)	21 (14)	3 (2)	53 (12)	4 (1)
Tuberculose <sup>1</sup>	3 (1)	3 (1)	1 (1)	0	4 (1)	3 (1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Gain de poids <sup>1</sup>	46 (15)	5 (2)	14 (9)	0	60 (13)	5 (1)
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Étourdissements <sup>1</sup>	73 (24)	4 (1)	27 (17)	0	100 (22)	4 (1)
Céphalées <sup>2</sup>	63 (21)	4 (1)	25 (16)	0	88 (19)	4 (1)
Les effets indésirables ont été jugés liés à Jakavi à partir de leur fréquence, de leur gravité et d'autres critères.						
<sup>1</sup> Incluant tous les termes privilégiés dans la catégorie MedDRA correspondante.						
<sup>2</sup> Correspondant au seul terme privilégié de la catégorie MedDRA ou regroupant plusieurs termes privilégiés.						
La fréquence des effets indésirables repose sur une exposition médiane de 30,5 mois (extrêmes de 0,3 et 68,1).						

## **Polycythémie vraie**

Au moment de l'analyse principale, l'innocuité de JAKAVI a été évaluée chez 240 patients atteints de polycythémie vraie ayant reçu le médicament au cours d'une étude de base de phase III (N = 206) et d'une étude de phase II de confirmation (N = 34). L'étude de phase III (intitulée RESPONSE) était une étude comparative menée en mode ouvert et avec répartition aléatoire. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit 10 mg de JAKAVI deux fois par jour, soit le meilleur traitement existant. Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire, 110 patients ont été traités par JAKAVI et 111 patients ont reçu le meilleur traitement existant. Après 32 semaines de traitement, 96 patients du groupe recevant le meilleur traitement existant ont fait l'objet d'une permutation et sont passés à JAKAVI, ce qui a créé un déséquilibre entre les deux groupes au chapitre de l'exposition au médicament. Par conséquent, les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été tirés de la période de traitement après répartition aléatoire (répertoriés jusqu'à la visite de la 32<sup>e</sup> semaine), au cours de laquelle l'exposition à JAKAVI et au meilleur traitement existant était équivalente (durée médiane d'exposition = 7,8 mois dans les deux groupes). L'âge moyen des patients s'établissait à environ 60 ans.

Chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir JAKAVI, la durée médiane d'exposition se chiffrait à 18,6 mois (pour la période se terminant à la date limite d'inclusion dans l'analyse principale de l'étude de base). Une analyse de l'innocuité incluant les données provenant de la période de traitement suivant la permutation (exposition médiane de 11,4 mois), et une étude de phase II de confirmation (exposition médiane de 48,1 mois) ont également été réalisées. La fréquence cumulative des effets indésirables observés chez les patients traités par JAKAVI était accrue, mais rien de nouveau n'a été noté au chapitre de l'innocuité. Après correction en fonction de l'exposition, les taux d'effets indésirables étaient généralement comparables avec ceux observés durant la période de traitement après répartition aléatoire.

On a évalué l'innocuité à long terme du traitement par JAKAVI d'après les données recueillies auprès de 367 patients atteints de polycythémie vraie lors de 2 essais de phase III (études RESPONSE et RESPONSE2). Certains des sujets avaient reçu d'emblée JAKAVI (N = 184; exposition de 0,03 à 43,5 mois; médiane de 18,9 mois), et d'autres étaient passés au groupe JAKAVI après avoir d'abord été affectés à un groupe témoin (N = 149; exposition de 0,2 à 33,5 mois; médiane de 12,0 mois). La fréquence cumulative des effets indésirables a augmenté en fonction de l'exposition, mais rien de nouveau n'a été noté au chapitre de l'innocuité.

**Tableau résumant les effets indésirables survenus au cours de l'essai clinique**

**Tableau 11. Effets indésirables (fréquence ≥ 3 %) signalés à une fréquence > 1 % plus élevée dans le groupe JAKAVI que dans le groupe du meilleur traitement existant jusqu'à la 32<sup>e</sup> semaine de l'étude RESPONSE**

Système et classe d'organes selon la classification MedDRA/terme privilégié	JAKAVI N = 110		Meilleur traitement existant N = 111	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Acouphène	6 (6)	2 (2)	3 (3)	0 (0)
<b>Troubles digestifs</b>				
Diarrhée	16 (15)	0 (0)	8 (7)	1 (1)
Constipation	9 (8)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Nausées	7 (6)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
<b>Infections et infestations</b>				
Zona	7 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection urinaire	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<b>Investigations</b>				
Augmentation du poids	6 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Spasmes musculaires	13 (12)	1 (1)	5 (5)	0 (0)
Douleur au dos	6 (5)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
<b>Affections du système nerveux</b>				
Étourdissements	13 (12)	0 (0)	11 (10)	0 (0)
Hypoesthésie	4 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Anxiété	4 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Dyspnée	11 (10)	3 (3)	2 (2)	0 (0)
Toux	9 (8)	0 (0)	6 (5)	0 (0)
Épistaxis	7 (6)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Douleur oropharyngée	4 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hématome	6 (5)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Hypertension	5 (5)	1 (1)	3 (3)	1 (1)
Les effets indésirables ont été jugés liés à Jakavi à partir de leur fréquence, de leur gravité, des effets indésirables connus de Jakavi et d'autres critères.				
- Un sujet qui aurait éprouvé un effet indésirable à plusieurs reprises n'a été comptabilisé qu'une seule fois dans cette catégorie d'effets indésirables.				
- Les effets indésirables les plus graves ont été comptabilisés.				

**Tableau 12. Effets indésirables observés chez les patients atteints de polycythémie vraie jusqu'à la semaine 28 de l'étude RESPONSE 2**

Effets indésirables du médicament et grade selon la classification CTCAE <sup>3</sup>	Étude RESPONSE 2	
	Ruxolitinib N = 74	Meilleur traitement existant N = 75
	(%)	(%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Anémie <sup>2</sup>		
Grade 4 (CTCAE <sup>3</sup> ) (< 6,5 g/dL)	0	0
Grade 3 (< 8,0 à 6,5 g/dL)	0	0
Tous grades confondus	37	21
Thrombocytopénie <sup>2</sup>		
Grade 4 (< 25 000/mm <sup>3</sup> )	0	1
Grade 3 (de 50 000 à 25 000/mm <sup>3</sup> )	0	1
Tous grades confondus	5	25
<b>Troubles digestifs</b>		
Constipation <sup>1</sup>	10	5
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hausse du taux d'ALT <sup>2</sup>		
Grade 3 (de > 5 à 20 x la LSN)	0	0
Tous grades confondus	22	7
Hausse du taux d'AST <sup>2</sup>		
Tous grades confondus	34	16
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires <sup>1</sup>	7	0
Zona <sup>1</sup>	1	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Gain de poids <sup>1</sup>	10	1
Hypercholestérolémie <sup>2</sup>		
Tous grades confondus	7	0
Hypertriglycéridémie <sup>2</sup>		
Tous grades confondus	10	1
<b>Affections du système nerveux</b>		
Étourdissements <sup>1</sup>	7	8
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension <sup>1</sup>	10	4
Les effets indésirables ont été jugés liés à Jakavi à partir de leur fréquence, de leur gravité, des effets indésirables connus de Jakavi et d'autres critères.		
<sup>1</sup> La fréquence est fondée sur les données relatives aux effets indésirables.		
<sup>2</sup> La fréquence est fondée sur les résultats des épreuves de laboratoire.		
- Un sujet qui aurait éprouvé un effet indésirable à plusieurs reprises n'a été comptabilisé qu'une seule fois dans cette catégorie d'effets indésirables.		
- Les effets indésirables déclarés sont survenus en cours de traitement ou dans les 28 jours qui ont suivi la date de fin du traitement.		
<sup>3</sup> Classification selon la version 3.0 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE) : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = grave, grade 4 = gravissime ou invalidant.		

### Description de certains effets indésirables

## **Infections**

Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire de l'étude de base de phase III, 1 (0,9 %) cas d'infection urinaire de grade 3 ou 4 a été observé chez les patients atteints de polycythémie vraie. Le taux de zona était plus élevé dans le groupe traité par JAKAVI (6,4 %) que dans le groupe ayant reçu le meilleur traitement existant (0,0 %). Un seul cas d'algie post-zostérienne de grade 3 ou 4 a été rapporté chez les patients atteints de polycythémie vraie.

À la plus récente date limite de collecte après le début des études, au cours de la période de traitement après répartition aléatoire des études RESPONSE (32 semaines) et RESPONSE 2 (28 semaines) sur la polycythémie vraie, un seul (0,5 %) cas d'infection urinaire de grade 3 ou 4 a été observé. Le taux de zona était comparable chez les patients atteints de polycythémie vraie (4,3 %). Un seul cas d'algie post-zostérienne de grade 3 ou 4 a été rapporté chez les patients atteints de polycythémie vraie.

## **Électrocardiographie**

À la 32<sup>e</sup> semaine de l'étude de base de phase III sur la polycythémie vraie, la variation moyenne de la fréquence cardiaque comparativement au début de l'étude s'établissait à -5,84 battements par minute dans le groupe JAKAVI et à +1,94 battement par minute dans le groupe recevant le meilleur traitement existant. Les anomalies notables des signes vitaux étaient comparables (différence inférieure à 5 %) dans les deux groupes, à l'exception du ralentissement de la fréquence cardiaque, qui a été signalé chez 7,3 % des patients sous JAKAVI comparativement à 1,8 % des patients du groupe du meilleur traitement existant.

Les effets indésirables observés pendant le suivi de longue durée de 256 et de 156 semaines des études RESPONSE et RESPONSE-2 chez les patients atteints de polycythémie vraie sont résumés au tableau suivant.

**Tableau 13. Effets indésirables observés chez les patients atteints de polycythémie vraie pendant le suivi de longue durée (étude RESPONSE; 256 semaines)**

Système et classe d'organes selon la classification MedDRA/terme privilégié	JAKAVI N = 110		Sujets passés à JAKAVI N = 98		Total N = 208	
	n (%) Tous grades	n (%) Grade ≥ 3	n (%) Tous grades	n (%) Grade ≥ 3	n (%) Tous grades	n (%) Grade ≥ 3
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>						
Acouphène	9 (8)	2 (2)	5 (5)	0	14 (7)	2 (1)
<b>Troubles digestifs</b>						
Diarrhée	30 (27)	1 (1)	12 (12)	0	42 (20)	1 (0,5)
Constipation	14 (13)	1 (1)	15 (15)	0	29 (14)	1 (0,5)
Nausées	15 (14)	1 (1)	7 (7)	0	22 (11)	1 (0,5)
<b>Infections et infestations</b>						
Zona	20 (18)	2 (2)	13 (14)	2 (2)	33 (16)	4 (2)
Infection des voies urinaires	11 (10)	3 (3)	9 (9)	3 (3)	20 (10)	6 (3)
<b>Investigations</b>						
Gain de poids	26 (24)	3 (3)	14 (14)	2 (2)	40 (19)	5 (2)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Dorsalgie	17 (16)	1 (1)	18 (18)	1 (1)	35 (17)	2 (1)
Spasmes musculaires	22 (20)	1 (1)	11 (11)	0	33 (16)	1 (0,5)
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Étourdissements	17 (16)	0	20 (20)	0	37 (18)	0
Hypoesthésie	6 (6)	0	7 (7)	0	13 (6)	0
<b>Troubles psychiatriques</b>						
Anxiété	4 (4)	0	1 (1)	0	5 (2)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
Toux	20 (18)	0	12 (12)	0	32 (15)	0
Dyspnée	19 (17)	4 (4)	11 (11)	0	30 (14)	4 (2)
Épistaxis	9 (8)	0	8 (8)	2 (2)	17 (8)	2 (1)
Douleur oropharyngée	5 (4,5)	0	3 (3)	0	8 (4)	0
<b>Troubles vasculaires</b>						
Hypertension	17 (16)	2 (2)	15 (15)	3 (3)	32 (15)	5 (2)
Hématome	11 (10)	0	6 (6)	0	17 (8)	0
Les effets indésirables ont été jugés liés à Jakavi à partir de leur fréquence, de leur gravité, des effets indésirables connus de Jakavi et d'autres critères.						
Tous les effets indésirables sont désignés par l'unique terme privilégié de la catégorie MedDRA correspondante.						
La fréquence des effets indésirables repose sur une exposition médiane de 51,1 mois (extrêmes de 0,3 et 59,7).						

**Tableau 14. Effets indésirables observés chez les patients atteints de polycythémie vraie pendant le suivi de longue durée (étude RESPONSE 2; 156 semaines)**

Effets indésirables et grade (selon CTCAE)	JAKAVI (N = 132)	
	n (%)	
	Tous grades confondus	
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Anémie <sup>2</sup>		
Grade 4 (CTCAE <sup>3</sup> ) (< 6,5 g/dL)		0
Grade 3 (< 8,0 à 6,5 g/dL)		2 (2)
Tous grades confondus		78 (59)
Thrombocytopénie <sup>2</sup>		
Grade 4 (< 25 000/mm <sup>3</sup> )		1 (1)
Grade 3 (de 50 000 à 25 000/mm <sup>3</sup> )		0
Tous grades confondus		14 (11)
<b>Troubles digestifs</b>		
Constipation <sup>3</sup>		20 (15)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hausse du taux d'ALT <sup>2</sup>		
Grade 3 (> 5 à 20 x la LSN)		1 (1)
Tous grades confondus e		56 (42)
Hausse du taux d'AST <sup>2</sup>		
Tous grades confondus		62 (47)
<b>Infections et infestations</b>		
Zona <sup>1</sup>		17 (13)
Infection des voies urinaires <sup>1</sup>		12(9)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Gain de poids <sup>1</sup>		29 (22)
Hypercholestérolémie <sup>2</sup> confondus	Tous grades	18 (14)
Hypertriglycémie <sup>2</sup> confondus	Tous grades	41 (31)
<b>Troubles du système nerveux</b>		

Étourdissements <sup>1</sup>	17 (13)
<b>Troubles vasculaires</b>	
Hypertension <sup>1</sup>	23 (17)
Les effets indésirables ont été jugés liés à Jakavi à partir de leur fréquence, de leur gravité, des effets indésirables connus de Jakavi et d'autres critères.	
<sup>1</sup> Fréquence fondée sur les données relatives à plusieurs termes privilégiés MedDRA apparentés.	
<sup>2</sup> Fréquence fondée sur les résultats des épreuves de laboratoire.	
<sup>3</sup> Fréquence fondée sur les données relatives à un seul terme privilégié MedDRA.	
La fréquence des effets indésirables repose sur une exposition médiane de 37,3 mois (extrêmes de 0,03 et 47,9).	

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

L'innocuité de JAKAVI dans le traitement de la GVH aiguë de grade II, III ou IV réfractaire aux stéroïdes a été évaluée au cours d'une étude multicentrique de phase II (REACH1) menée en mode ouvert dans un groupe unique de 71 adultes (ayant entre 18 et 73 ans; âge médian de 58 ans. La durée médiane de l'exposition à JAKAVI a été de 6,6 semaines (extrêmes de 0,6 à 115,9).

**Tableau 15. Effets indésirables observés chez les patients ayant une GVH aiguë (étude REACH 1)**

Effets indésirables	GVH aiguë (étude REACH1) (N = 71)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 (selon CTCAE <sup>1</sup> ) n (%)
<b>Troubles digestifs</b>		
Nausées	23 (32)	4 (6)
<b>Infections et infestations</b>		
Septicémie	16 (23)	15 (21) <sup>2</sup>
Infections à cytomégalovirus	14 (20)	6 (9)
Infections des voies urinaires	10 (14)	6 (9)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	15 (21)	3 (4)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	16 (23)	10 (14)
Les effets indésirables ont été jugés liés à Jakavi à partir de leur fréquence, de leur gravité, des effets indésirables connus de Jakavi et d'autres critères.		
<sup>1</sup> Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE).		

Effets indésirables	GVH aiguë (étude REACH1) (N = 71)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 (selon CTCAE <sup>1</sup> ) n (%)
<sup>2</sup> Incluant 4 cas mortels de grade 4 (5,6 %). La fréquence des effets indésirables repose sur une exposition médiane de 6,6 semaines (extrêmes de 0,6 et 115,9).		

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

L'innocuité de JAKAVI dans le traitement de la GVH chronique a été évaluée au cours d'une étude de base de phase III (REACH3) multicentrique et ouverte. Suivant une répartition aléatoire, 165 patients ont reçu JAKAVI à raison de 10 mg deux fois par jour et 158 autres, le meilleur traitement existant. Après au moins 6 cycles de traitement, 61 des patients qui recevaient le meilleur traitement existant sont passés à JAKAVI, ce qui a créé un déséquilibre entre les deux groupes au chapitre de l'exposition au médicament. Par conséquent, les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été tirés de la période de traitement réparti aléatoirement (jusqu'au premier jour du 7<sup>e</sup> cycle), au cours de laquelle l'exposition à JAKAVI et au meilleur traitement existant était comparable (durée médiane respective de 25,6 et 24,0 semaines). L'âge médian des patients s'établissait à 49 ans (extrêmes de 12 et 76).

**Tableau 16. Effets indésirables observés chez les patients ayant une GVH chronique jusqu'au 1<sup>er</sup> jour du 7<sup>e</sup> cycle de l'étude REACH3**

Effets indésirables	JAKAVI (N = 165)		Meilleur traitement existant (N = 158)	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 selon CTCAE <sup>1</sup> n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 selon CTCAE <sup>1</sup> n (%)
<b>Troubles digestifs</b>				
Constipation	12 (7)	0	8 (5)	0
<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies urinaires	14 (9)	2 (1)	9 (6)	2 (1)
Infection à virus BK	9 (6)	1 (1)	2 (1)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Gain de poids	8 (5)	0	4 (3)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	14 (9)	2 (1)	12 (8)	1 (1)
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypertension	27 (16)	9 (6)	20 (13)	11 (7)
Les effets indésirables ont été jugés liés à Jakavi à partir de leur fréquence, de leur gravité, des effets indésirables connus de Jakavi et d'autres critères.				
<sup>1</sup> Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE).				

Effets indésirables	JAKAVI (N = 165)		Meilleur traitement existant (N = 158)	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 selon CTCAE <sup>1</sup> n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 selon CTCAE <sup>1</sup> n (%)
La fréquence des effets indésirables repose sur une exposition médiane de 25,6 semaines (extrêmes de 0,7 et 25,6) dans le groupe recevant JAKAVI et de 24,0 semaines (extrêmes de 0,6 et 25,6) dans le groupe recevant le meilleur traitement existant.				

## 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

### Myélofibrose

**Tableau 17. Apparition ou aggravation d'anomalies hématologiques (données analytiques) chez les patients atteints de myélofibrose**

Paramètre analytique	COMFORT-I				COMFORT-II			
	JAKAVI N = 155		Placebo N = 151		JAKAVI N = 146		Meilleur traitement existant N = 73	
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
<b>Anémie</b>	83	45	44	16	82	40	49	21
<b>Neutropénie</b>	19	7	4	3	12	6	8	1
<b>Pancytopenie<sup>1</sup></b>	9,7	s.o.	1,3	s.o.	7	s.o.	2,7	s.o.
<b>Thrombocytopenie</b>	71	14	21	2	69	9	29	7

Apparition ou aggravation d'anomalies depuis le début de l'essai (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai constituant une anomalie de grade ≥ 1 selon la classification CTCAE ou d'un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI.

<sup>1</sup> Par définition, présence simultanée d'un taux d'hémoglobine < 100 g/L, d'un nombre de plaquettes < 100 x 10<sup>9</sup>/L et d'un nombre de polynucléaires neutrophiles < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L (ou d'un faible nombre de globules blancs, de grade 2, si le nombre de polynucléaires neutrophiles est inconnu), mise au jour au cours d'une même épreuve de laboratoire

s.o. : sans objet, car il n'existe pas de grade CTCAE défini pour la pancytopenie.

**Tableau 18. Apparition ou aggravation d'anomalies biochimiques non hématologiques (données analytiques) chez les patients atteints de myélofibrose**

Paramètre analytique	COMFORT-I				COMFORT-II			
	JAKAVI N = 155		Placebo N = 151		JAKAVI N = 146		Meilleur traitement existant N = 73	
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
<b>Troubles hépatobiliaires</b>								
Hausse du taux d'ALT <sup>1</sup>	28	1	9	0	25	1	7	0
Hausse du taux d'AST	19	0	7	0	20	0	4	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>								
Hypercholestérolémie	17	0	1	0	16	0	7	0

Apparition ou aggravation d'anomalies depuis le début de l'essai (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade ≥ 1 selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI.

<sup>1</sup> Lors des études cliniques de phase III, aucune hausse du taux d'ALT de grade 4 selon la classification CTCAE n'a été observée.

## Anémie

Au cours des études cliniques de phase III sur la myélofibrose, le délai médian écoulé avant l'apparition d'une anémie de grade 2 ou plus selon la classification CTCAE était de 1,5 mois. Un patient (0,3 %) a abandonné le traitement en raison d'une anémie.

Chez les patients traités par JAKAVI, les réductions moyennes du taux d'hémoglobine ont atteint un nadir situé de 1,5 à 2,0 g/dL environ sous les valeurs enregistrées au début de l'étude après 8 à 12 semaines de traitement. Par la suite, elles se sont progressivement atténuées jusqu'à l'obtention d'un nouvel état d'équilibre à environ 1,0 g/dL sous les valeurs consignées au début de l'étude. Ce scénario a été observé indépendamment du fait que les patients aient reçu une transfusion ou non durant le traitement. Les femmes atteintes de myélofibrose pourraient être exposées à un risque d'anémie supérieur à celui des hommes aux prises avec la maladie.

## Thrombocytopénie

Chez les patients qui ont présenté une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 pendant les études cliniques de phase III sur la myélofibrose, le délai médian écoulé avant l'apparition de cet effet indésirable a été de 8 semaines environ. En général, une diminution de la dose ou l'interruption du traitement a permis de corriger cet effet indésirable. Le délai médian nécessaire pour ramener le nombre de plaquettes au-dessus du seuil de 50 000/mm<sup>3</sup> était de 14 jours. Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire, des transfusions de plaquettes ont été administrées à 4,7 % des patients qui ont pris JAKAVI et à 4,0 % de ceux qui recevaient les traitements de comparaison.

En outre, 0,7 % des patients traités à l'aide de JAKAVI et 0,9 % de ceux qui recevaient les traitements de comparaison ont abandonné leur traitement pour cause de thrombocytopénie. L'incidence de la thrombocytopénie était plus élevée chez les patients dont le nombre de plaquettes se situait entre 100 000/mm<sup>3</sup> et 200 000/mm<sup>3</sup> avant d'amorcer leur traitement par JAKAVI que chez ceux dont le nombre de plaquettes était supérieur à 200 000/mm<sup>3</sup> (64,2 % versus 35,4 %).

## Neutropénie

Chez les patients qui ont présenté une neutropénie de grade 3 ou 4 pendant les études cliniques de phase III sur la myélofibrose, le délai médian écoulé avant l'apparition de cet effet indésirable a été de 12 semaines. Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire de ces études, une diminution de la dose ou l'interruption du traitement motivée par la neutropénie a été rapportée chez 1,3 % des patients et cet effet indésirable a conduit 0,3 % des patients à abandonner leur traitement.

Les données sur les paramètres biologiques obtenues pendant le traitement de longue durée sont présentées au Tableau 19 ci-dessous.

### **Tableau 19. Apparition ou aggravation d'anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques observée sur 256 semaines chez les patients atteints de myélofibrose**

Paramètre analytique	COMFORT-I et COMFORT-II		
	JAKAVI N = 457		
	n (%)	n (%)	n (%)
	Tous grades	Grade 3	Grade 4
<b>Paramètre hématologique</b>			
Anémie	383 (84)	159 (35)	63 (14)
Thrombocytopénie	368 (81)	76 (17)	27 (6)
Neutropénie	95 (21)	26 (6)	19 (4)
Pancytopenie <sup>1</sup>	39 (9)	s.o.	s.o.
<b>Paramètre biochimique</b>			
<b>Troubles hépatobiliaires</b>			
Hausse du taux d'ALT	186 (41)	6 (1)	0
Hausse du taux d'AST	144 (32)	0	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>			
Hypercholestérolémie	106 (23)	1 (0,2)	0
Apparition ou aggravation d'anomalies (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade $\geq 1$ selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI. <sup>1</sup> Par définition, présence simultanée d'un taux d'hémoglobine $< 100$ g/L, d'un nombre de plaquettes $< 100 \times 10^9/L$ et d'un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$ (ou d'un faible nombre de globules blancs, de grade 2, si le nombre de polynucléaires neutrophiles est inconnu), mise au jour au cours d'une même épreuve de laboratoire. s.o. : sans objet, car il n'existe pas de grade CTCAE défini pour la pancytopenie.			

### Polycythémie vraie

**Tableau 20. Apparition ou aggravation d'anomalies hématologiques chez les patients atteints de polycythémie vraie (jusqu'à la 32<sup>e</sup> semaine de l'étude RESPONSE)**

Paramètre analytique	JAKAVI N = 110		Meilleur traitement existant N = 111	
	(%)	(%)	(%)	(%)
	Tous grades	Grade $\geq 3$	Tous grades	Grade $\geq 3$
Anémie	44	2	31	0
Thrombocytopenie	25	5	19	4
Apparition ou aggravation d'anomalies (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade $\geq 1$ selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI.				

**Tableau 21. Apparition ou aggravation d'anomalies biochimiques chez les patients atteints de polycythémie vraie (touchant ≥ 20 % des patients recevant JAKAVI, tous grades confondus) jusqu'à la 32<sup>e</sup> semaine**

Paramètres analytiques	JAKAVI N = 110		Meilleur traitement existant N = 111	
	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Hypercholestérolémie	30	0	6	0
Élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase	29	4	22	4
Diminution du taux de bicarbonate	28	0	31	0
Élévation du taux de lipase	28	5	17	3
Élévation du taux d'ALT	23	1	11	0
Baisse de la glycémie	23	0	23	0
Élévation du taux d'AST	21	0	17	1

Apparition ou aggravation d'anomalies (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade ≥ 1 selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI

### Anémie

Au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire de l'étude de base (étude RESPONSE), les cas d'anémie ont été plus fréquents dans le groupe traité par JAKAVI (43,6 %) que dans le groupe recevant le meilleur traitement existant (30,6 %). Des cas de grades 3 et 4 selon la classification CTCAE ont été signalés chez 1,8 % des patients du groupe JAKAVI et 0 % des patients du groupe du meilleur traitement existant. Les femmes atteintes de polycythémie vraie pourraient être exposées à un risque d'anémie supérieur à celui des hommes aux prises avec la maladie.

À la plus récente date limite de collecte après le début des études, au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire des études RESPONSE (32 semaines) et RESPONSE 2 (28 semaines), des cas d'anémie ont été signalés chez les patients atteints de polycythémie vraie (40,8 %). La fréquence de l'anémie de grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE était de 1,1 % chez ces patients.

### Thrombocytopénie

Au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire de l'étude de base, le taux de patients ayant présenté une thrombocytopénie était supérieur dans le groupe JAKAVI (24,5 %) comparativement au groupe du meilleur traitement existant (18,9 %). Une thrombocytopénie grave (de grades 3 et 4 selon la classification CTCAE) a été relevée à une fréquence de 5,4 % chez les patients traités par JAKAVI et de 3,6 % chez les patients du groupe ayant reçu le meilleur traitement existant.

À la plus récente date limite de collecte après le début des études, au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire des études RESPONSE (32 semaines) et RESPONSE 2 (28 semaines), le taux de patients ayant présenté une thrombocytopénie était de 16,8 %. Une

thrombocytopénie grave (de grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE) a été relevée à une fréquence de 3,3 % chez les patients atteints de polycythémie vraie.

### Neutropénie

Au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire de l'étude de base, une neutropénie a été observée chez 2 patients atteints de polycythémie vraie faisant partie du groupe traité par JAKAVI (1,8 %), dont 1 cas de grade 4 selon la classification CTCAE.

À la plus récente date limite de collecte après le début des études, au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire des études RESPONSE (32 semaines) et RESPONSE 2 (28 semaines) sur la polycythémie vraie, une neutropénie a été observée chez 3 patients (1,6 %), dont 1 cas de grade 4 selon la classification CTCAE.

Pendant le suivi de longue durée, on a rapporté 2 cas de neutropénie de grade 4 selon la classification CTCAE.

Les données sur les paramètres biologiques obtenues pendant le traitement de longue durée sont présentées au Tableau 22 ci-dessous.

**Tableau 22. Apparition ou aggravation d'anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques chez les patients atteints de polycythémie vraie (recueillies jusqu'à la 256<sup>e</sup> semaine de l'étude RESPONSE)**

Paramètre analytique	JAKAVI N = 208		
	n (%)	n (%)	n (%)
	Tous grades	Grade 3	Grade 4
<b>Paramètre hématologique</b>			
Anémie	132 (64)	6 (3)	2 (1)
Thrombocytopénie	71 (34)	6 (3)	2 (1)
Neutropénie	16 (8)	1 (1)	2 (1)
<b>Paramètre biochimique</b>			
Hypercholestérolémie	100 (48)	0	0
Élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase	115 (55)	18 (9)	1 (1)
Diminution du taux de bicarbonate	96 (46)	0	0
Élévation du taux de lipase	80 (39)	20 (10)	2 (1)
Élévation du taux d'ALT	98 (47)	5 (2)	0
Baisse de la glycémie	104 (50)	7 (3)	1 (1)
Élévation du taux d'AST	83 (40)	0	1 (1)
Apparition ou aggravation d'anomalies (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade $\geq 1$ selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI.			

## Réaction aiguë du greffon contre l'hôte

**Tableau 23. Apparition ou aggravation d'anomalies des paramètres hématologiques chez les patients ayant une GVH aiguë (étude REACH 1)**

Paramètre analytique	JAKAVI N = 71	
	%	%
	Tous grades	Grade 3 ou 4 (CTCAE) <sup>2</sup>
Anémie	87	52 / s.o. <sup>3</sup>
Thrombocytopénie	84	24 / 49
Neutropénie	65	29 / 16
Pancytopénie <sup>1</sup>	24	s.o.

Apparition ou aggravation d'anomalies (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade  $\geq 1$  selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI.

<sup>1</sup> Par définition, présence simultanée d'un taux d'hémoglobine  $< 100$  g/L, d'un nombre de plaquettes  $< 100 \times 10^9/L$  et d'un nombre de polynucléaires neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/L$  (ou d'un faible nombre de globules blancs, de grade 2, si le nombre de polynucléaires neutrophiles est inconnu), mise au jour au cours d'une même épreuve de laboratoire.

<sup>2</sup> Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE)

<sup>3</sup> s.o. : sans objet selon version 4.03 des critères CTCAE

**Tableau 24. Apparition ou aggravation d'anomalies des paramètres biochimiques chez les patients ayant une GVH aiguë (étude REACH 1)**

Paramètre analytique	JAKAVI N = 71	
	%	%
	Tous grades	Grade 3 ou 4 (CTCAE) <sup>2</sup>
Hypercholestérolémie <sup>1</sup>	1	0/1
Hausse du taux d'ALT	51	10 / 0
Hausse du taux d'ALT	51	6 / 0

Apparition ou aggravation d'anomalies (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade  $\geq 1$  selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI.

<sup>1</sup> Fréquences fondées sur les données sur les effets indésirables plutôt que sur les résultats de laboratoire, car le taux de cholestérol n'a pas été mesuré pendant l'étude REACH 1.

<sup>2</sup> Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE)

## Réaction chronique du greffon contre l'hôte

**Tableau 25. Apparition ou aggravation d'anomalies des paramètres hématologiques chez les patients ayant une GVH chronique, jusqu'au 1<sup>er</sup> jour du 7<sup>e</sup> cycle (étude REACH 3)**

Paramètre analytique	JAKAVI N = 165		Meilleur traitement existant N = 158	
	%	%	%	%
	Tous grades	Grade 3 ou 4 (CTCAE) <sup>1</sup>	Tous grades	Grade 3 ou 4 (CTCAE) <sup>1</sup>
Anémie	68	14 / s.o. <sup>2</sup>	49	10 / s.o. <sup>2</sup>
Thrombocytopénie	36	8 / 10	39	8 / 8
Neutropénie	27	7 / 6	24	4 / 7

Apparition ou aggravation d'anomalies (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade  $\geq 1$  selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI.

<sup>1</sup> Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE)

<sup>2</sup> s.o. : sans objet selon version 4.03 des critères CTCAE

**Tableau 26. Apparition ou aggravation d'anomalies des paramètres biochimiques chez les patients ayant une GVH chronique, jusqu'au 1<sup>er</sup> jour du 7<sup>e</sup> cycle (étude REACH 3)**

Paramètre analytique	JAKAVI N = 165		Meilleur traitement existant N = 158	
	%	%	%	%
	Tous grades	Grade 3 ou 4 (CTCAE) <sup>2</sup>	Tous grades	Grade 3 ou 4 (CTCAE) <sup>2</sup>
Hypercholestérolémie <sup>1</sup>	53	8 / 1	39	3 / 1
Hausse du taux de lipase	32	11 / 1	24	6 / 0
Hausse du taux d'amylase	30	5 / 2	18	3 / 1
Hausse du taux d'ALT	40	4 / 1	39	10 / 1
Hausse du taux d'AST	48	4 / 1	35	4 / 1
Hausse du taux de créatine phosphokinase	24	0 / 1	8	1 / 0
Hausse de la créatininémie	39	1 / 0	23	1 / 1

Apparition ou aggravation d'anomalies (par définition, pire résultat de laboratoire obtenu après le début de l'essai réalisant une anomalie de grade  $\geq 1$  selon la classification CTCAE ou le passage à un grade plus élevé qu'au début de l'essai, respectivement), considérée comme un effet indésirable du traitement par JAKAVI.

<sup>1</sup> Fréquences fondées sur les résultats de laboratoire pendant l'étude REACH 3.

<sup>2</sup> Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE)

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été tirés de déclarations spontanées, d'articles scientifiques et d'études cliniques. L'inclusion de ces effets indésirables était fondée sur leur gravité. Comme ces effets ont été signalés spontanément au sein d'une population dont la taille n'a pas été

déterminée de façon précise, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec certitude ni d'établir clairement un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition à JAKAVI.

**Infections et infestations :** Tuberculose (y compris des cas mortels de tuberculose et de tuberculose miliaire), leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), pneumonie (y compris la pneumonie mortelle), sepsis (y compris le sepsis mortel) et endocardite (y compris l'endocardite mortelle), infections fongiques opportunistes (y compris des cas mortels) et réactivation virale.

**Saignements :** Hémorragie cérébrale (y compris l'hémorragie cérébrale mortelle) et hémorragie digestive (y compris des cas mortels).

**Troubles vasculaires :** Thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

*Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 :* L'administration de JAKAVI avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 se traduit par une augmentation de la concentration du plasma en ruxolitinib et peut entraîner un plus grand risque d'effets indésirables. Il peut être nécessaire de modifier la dose de JAKAVI (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

*Inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9 :* L'administration de JAKAVI avec des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9 se traduit par une augmentation de la concentration du plasma en ruxolitinib et peut entraîner un plus grand risque d'effets indésirables. Il convient de modifier la dose de JAKAVI suivant les recommandations (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

*Médicaments qui abaissent la fréquence cardiaque et/ou allongent l'intervalle PR :* JAKAVI entraîne une baisse de la fréquence cardiaque et l'allongement de l'intervalle PR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire](#); [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Électrocardiographie](#)). Éviter l'emploi concomitant de JAKAVI et de médicaments exerçant de tels effets.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les produits énumérés au tableau suivant ont été mis en cause dans des interactions rapportées dans des exposés de cas ou des comptes rendus d'études, ou pourraient théoriquement causer des interactions importantes et graves (constituant des contre-indications).

**Tableau 27. Interactions médicamenteuses établies ou possibles**

[Dénomination commune]	Source des données <sup>1</sup>	Effet	Remarque clinique
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4	EC	L'ASC du ruxolitinib a augmenté de 91 % et sa demi-vie est passée de 3,7 à 6,0 heures chez des sujets sains ayant reçu du kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, à raison de 200 mg 2 fois par jour pendant 4 jours.	Myélofibrose et polycythémie vraie : si JAKAVI est pris avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4, réduire la dose quotidienne de JAKAVI d'environ 50 %, en arrondissant la dose à la teneur la plus proche. Myélofibrose, polycythémie vraie ou GVH : surveiller étroitement l'apparition d'une cytopénie et modifier la dose si un effet indésirable survient.
Inhibiteurs modérés de la CYP3A4	EC	On a noté une augmentation de 27 % de l'ASC du ruxolitinib chez des sujets sains auxquels on avait administré de l'érythromycine, un inhibiteur modéré de la CYP3A4, à raison de 500 mg 2 fois par jour pendant 4 jours.	Si JAKAVI est pris avec un inhibiteur modéré de la CYP3A4, surveiller étroitement l'apparition d'une cytopénie.
Agent inhibant à la fois la CYP2C9 et la CYP3A4	EC	On a noté une augmentation de 232 % de l'ASC du ruxolitinib chez des sujets sains auxquels on avait administré du fluconazole, un inhibiteur de la CYP2C9 et de la CYP3A4, à raison d'une dose unique de 400 mg suivie d'une dose de 200 mg 1 fois par jour pendant 7 jours	Si JAKAVI est pris avec des médicaments inhibant modérément la CYP2C9 et la CYP3A4, réduire la dose quotidienne de JAKAVI de 50 %. Surveiller étroitement l'apparition d'une cytopénie au début du traitement concomitant avec de tels agents. Éviter d'administrer JAKAVI avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg/jour.

Agents qui abaissent la fréquence cardiaque et/ou allongent l'intervalle PR (p. ex. antiarythmiques, bêta bloquants, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, glucosides digitaliques, inhibiteurs de la cholinestérase, modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1 phosphate, inhibiteurs de la protéase du VIH)	EC	JAKAVI entraîne une baisse de la fréquence cardiaque et l'allongement de l'intervalle PR.	Éviter l'emploi concomitant de JAKAVI et de médicaments exerçant de tels effets.
---	----	---	--

EC : essai clinique

## **Interactions pharmacocinétiques**

### ***Études cliniques***

*Effet des inducteurs de la CYP3A4 sur le ruxolitinib* : Chez des sujets sains recevant de la rifampicine (inducteur puissant de la CYP3A4) à raison de 600 mg une fois par jour pendant 10 jours, l'ASC de JAKAVI après l'administration d'une seule dose a diminué de 71 % et sa demi-vie est passée de 3,3 à 1,7 heure. L'administration concomitante de la rifampicine a fait en sorte que l'exposition aux métabolites actifs a doublé par rapport à celle du composé d'origine. L'inhibition globale du pSTAT3, un marqueur pharmacodynamique, a diminué de 10 % seulement, ce qui pourrait s'expliquer par l'exposition accrue aux métabolites actifs et à l'exposition réduite au composé d'origine.

*Effet du ruxolitinib sur les substrats de la CYP3A4* : Les résultats d'une étude menée chez des sujets sains n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique entre JAKAVI et le midazolam (un substrat de la CYP3A4).

*Effet du ruxolitinib sur les contraceptifs oraux* : Selon les résultats d'une étude menée chez des sujets sains, JAKAVI n'altère pas le comportement pharmacocinétique des contraceptifs oraux renfermant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. On ne s'attend donc pas à ce que l'efficacité des contraceptifs soit compromise par leur administration concomitante avec le ruxolitinib.

### ***Études in vitro***

À des concentrations d'intérêt clinique, le ruxolitinib et son métabolite (M18) n'inhibent pas les isoenzymes CYP1A 2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. À des concentrations d'intérêt clinique, le ruxolitinib n'est pas un inducteur de la CYP1A2 ni de la CYP2B6.

À des concentrations d'intérêt clinique, le ruxolitinib et son métabolite (M18) n'inhibent pas les transporteurs d'efflux (P-gp et BCRP) ni les transporteurs d'influx (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 et OCT2).

### **Interactions pharmacodynamiques**

*Facteurs de croissance hématopoïétique* : L'emploi concomitant de facteurs de croissance hématopoïétique et de JAKAVI n'a fait l'objet d'aucune étude. On n'a pas déterminé si l'inhibition des enzymes Janus kinases (JAK) par JAKAVI réduit l'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétique ni si les facteurs de croissance hématopoïétique influent sur l'efficacité de JAKAVI.

*Thérapies cytoréductrices* : L'emploi concomitant de thérapies cytoréductrices et de JAKAVI n'a fait l'objet d'aucune étude. L'innocuité et l'efficacité de ce traitement d'association n'ont pas été établies.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions entre JAKAVI et des aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions entre JAKAVI et des remèdes à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des enzymes Janus kinases (JAK) JAK1 ( $CI_{50}$  : 3,3 nM) et JAK2 ( $CI_{50}$  : 2,8 nM). Ces enzymes interviennent dans la signalisation de certaines cytokines et de certains facteurs de croissance qui jouent un rôle important dans l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. La signalisation assurée par les JAK repose sur le recrutement de STAT (signaux transducteurs et activateurs de la transcription) sur les récepteurs des cytokines, sur leur activation, puis sur leur migration subséquente dans le noyau, d'où la modulation de l'expression de gènes cibles. On a fait le rapprochement entre le dérèglement de la voie JAK-STAT et plusieurs types de cancer, une intensification de la prolifération des cellules malignes et une plus grande survie de ces dernières.

### **Myélofibrose et polycythémie vraie**

La myélofibrose et la polycythémie vraie sont des néoplasies myéloprolifératives que l'on sait

liées à une dysrégulation de la signalisation assurée par JAK1 et JAK2. Cette dysrégulation reposerait, entre autres, sur des concentrations élevées de cytokines circulantes qui activent la voie JAK-STAT, des mutations fonctionnelles telles que la mutation V617F du gène *JAK2* et l'inhibition de mécanismes de régulation négative. Or la signalisation tributaire des enzymes JAK est dérégulée chez les patients atteints de myélofibrose, indépendamment de la présence ou de l'absence de la mutation V617F du gène *JAK2*. Plus de 95 % des patients atteints de polycythémie vraie sont porteurs de mutations activatrices du gène *JAK2* (comme la mutation V617F ou d'autres mutations de l'exon 12).

Le ruxolitinib inhibe la voie de signalisation JAK-STAT et la prolifération de modèles cellulaires de tumeurs hématologiques dépendants des cytokines, de même que celle des cellules Ba/F3 devenues indépendantes des cytokines en exprimant la protéine issue de la mutation V617F de *JAK2*, sa  $CI_{50}$  allant de 80 à 320 nM. Le traitement de souris avec du ruxolitinib a entraîné une suppression proportionnelle à la dose du STAT3 phosphorylé et de la croissance tumorale dans un modèle de xénogreffe de myélome multiple INA-6 qui exprime le type sauvage de JAK et qui est dépendant des cytokines. L'administration par voie orale de ruxolitinib à un modèle murin de néoplasie myéloproliférative à mutation V617F de *JAK2* a permis de prévenir la splénomégalie, de raréfier avec prédilection les cellules porteuses de la mutation V617F de *JAK2* à l'intérieur de la rate et de réduire les concentrations de cytokines inflammatoires circulantes (p. ex., le TNF-alpha et l'IL-6). Utilisée à des doses exemptes d'effet myélosuppresseur, elle a également permis de prolonger considérablement la survie des souris.

### **Réaction aiguë ou chronique du greffon contre l'hôte**

Les voies de signalisation JAK-STAT interviennent dans la régulation de la formation, de la prolifération et de l'activation de plusieurs types de cellules immunitaires importants dans la pathogenèse de la GVH. L'administration de ruxolitinib par voie orale à un modèle de souris présentant une GVH aiguë a été associée à une diminution de l'expression des cytokines inflammatoires dans les homogénats de côlon ainsi qu'à une diminution de l'infiltration de cellules immunitaires dans le côlon.

## **10.2 Pharmacodynamie**

Le ruxolitinib inhibe la phosphorylation du STAT3 induite par les cytokines dans le sang entier chez les sujets sains, ainsi que chez les patients atteints de myélofibrose et de polycythémie vraie. L'inhibition de la phosphorylation du STAT3 par le ruxolitinib a culminé 2 heures après l'administration de ce médicament. Celle-ci était presque revenue aux valeurs préthérapeutiques au bout de 8 heures dans ces deux populations de patients, ce qui indique l'absence d'accumulation de la molécule mère et de ses métabolites actifs.

### **Électrophysiologie cardiaque**

Au cours d'une étude croisée, menée à double insu et par comparaison avec un placebo chez des sujets sains (N = 49), aucun prolongement de l'intervalle QTc à l'ECG après l'administration de doses uniques de 25 et de 200 mg de ruxolitinib n'a été noté.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Absorption :** Le ruxolitinib est une molécule de Classe 1 selon le Système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutical Classification System [BCS]) compte tenu de sa grande perméabilité intestinale, de sa solubilité marquée et de sa dissolution rapide. En contexte d'essais cliniques, le ruxolitinib administré par voie orale est rapidement absorbé, sa concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) étant atteinte environ une heure plus tard. Selon une étude du bilan de masse menée chez des humains, l'absorption du ruxolitinib administré par voie orale s'élevait à 95 % ou plus. Des études ayant porté sur des doses uniques et des doses multiples ont démontré que l'effet du ruxolitinib est proportionnel à la dose. La  $C_{max}$  moyenne du ruxolitinib et l'exposition totale (ASC) à ce médicament ont augmenté proportionnellement à la dose, celle-ci allant de 5 à 200 mg.

**Effet des aliments :** L'administration de ruxolitinib avec un repas à forte teneur en matières grasses n'a entraîné aucune variation des paramètres pharmacocinétiques de cet agent qui aurait pu avoir une portée clinique quelconque. La  $C_{max}$  moyenne a diminué modérément (24 %), tandis que l'ASC est pratiquement restée la même (hausse de 4 %).

**Distribution :** Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 72 L chez les patients atteints de myélofibrose, avec une variabilité interpersonnelle de 29,4 %, alors qu'il se situe à 75 L chez les patients atteints de polycythémie vraie, la variabilité interpersonnelle se chiffrant à 22,6 %. Une fois qu'il a atteint des concentrations appropriées sur le plan clinique, le ruxolitinib se lie aux protéines plasmatiques *in vitro* dans une proportion de 97 % environ, surtout à l'albumine. Une étude reposant sur l'autoradiographie du corps entier effectuée chez le rat a révélé que le ruxolitinib ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

**Métabolisme :** Les études réalisées *in vitro* indiquent que la CYP3A4 et la CYP2C9 sont les principales enzymes qui interviennent dans la biotransformation du ruxolitinib. Le composé d'origine est l'entité qui prédomine chez l'humain, puisqu'il constitue approximativement 60 % des substances issues du médicament qui sont en circulation. Deux métabolites actifs importants dans le plasma de sujets sains correspondant à 25 % et à 11 % de l'ASC du composé d'origine ont été recensés. Ces métabolites exercent une activité pharmacologique liée à la JAK de 20 à 50 % plus faible que celle du composé d'origine. Ensemble, tous les métabolites actifs contribuent pour 18 % des propriétés pharmacodynamiques globales du ruxolitinib.

**Élimination :** Consécutivement à l'administration par voie orale d'une seule dose de ruxolitinib marqué au  $C^{14}$ , l'élimination du médicament s'est surtout faite par biotransformation, 74 % du produit radioactif ayant été excrété dans les urines et 22 %, dans les fèces. Moins de 1 % de tout le produit radioactif a été excrété sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination du ruxolitinib est d'à peu près 3 heures.

Chez les patients atteints de myélofibrose, la clairance du médicament chez la femme (17,7 L/h) était plus faible que chez l'homme (22,1 L/h), la variabilité interpersonnelle se chiffrant à 39 %. Chez les patients atteints de polycythémie vraie, la clairance s'établissait à 12,7 L/h, avec une variabilité interpersonnelle de 42 %. En présence de GVH respectivement

aiguë et chronique, la clairance du ruxolitinib s'effectue à raison de 11,4 et 9,5 L/h, et la variabilité interpersonnelle se chiffre à 53 %.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'efficacité et l'innocuité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie. En présence de GVH aiguë ou chronique, la posologie de JAKAVI est la même chez les enfants de 12 ans ou plus que chez les adultes. L'innocuité et l'efficacité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant une GVH.
- **Personnes âgées** : Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez les patients âgés. Selon une évaluation pharmacocinétique, il ne semblait y avoir aucun lien entre la clairance du médicament administré par voie orale et l'âge des patients.
- **Sexe** : Chez les patients atteints de myélofibrose, la clairance du médicament est plus lente chez la femme que chez l'homme. Chez les patients atteints de polycythémie vraie ou ayant une GVH aiguë ou chronique, la clairance s'établissait à 12,7 L/h, avec une variabilité interpersonnelle de 42 %; il ne semble y avoir aucun lien entre la clairance du médicament administré par voie orale et le sexe des patients.
- **Grossesse et allaitement** : Il n'existe aucune étude rigoureusement menée et contrôlée sur l'utilisation de JAKAVI chez la femme enceinte. En outre, on ignore quel peut être le risque de tératogénicité chez les humains. On ignore si JAKAVI est excrété dans le lait humain.
- **Origine ethnique** : Selon des analyses pharmacocinétiques de population, la race (blanche ou asiatique) n'a pas d'incidence cliniquement notable sur l'exposition au ruxolitinib.
- **Insuffisance hépatique** : Les caractéristiques pharmacocinétiques et les propriétés pharmacodynamiques du ruxolitinib ont été étudiées après qu'une seule dose de 25 mg de cet agent ait été administrée à des patients atteints d'insuffisance hépatique à divers degrés. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère [classe A de Child-Pugh (N = 8)], modérée [classe B de Child-Pugh (N = 8)] ou grave [classe C de Child-Pugh (N = 8)], l'ASC moyenne du ruxolitinib a été majorée de 87 %, de 28 % et de 65 %, respectivement, comparativement aux patients dont la fonction hépatique était normale, signe qu'il n'y a aucun lien clair avec l'ampleur de l'insuffisance hépatique telle qu'elle est définie par la classification de Child-Pugh. La demi-vie d'élimination terminale a été plus longue chez les patients dont la fonction hépatique était altérée que chez les témoins sains (de 4,1 à 5,0 heures versus 2,8 heures). Par conséquent, il est recommandé de réduire la dose chez les patients atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie et d'insuffisance hépatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez des patients présentant une GVH (sans GVH au foie selon les critères du NCI), l'insuffisance hépatique

légère, modérée ou grave n'a pas eu d'effet cliniquement notable sur l'exposition au ruxolitinib.

- **Insuffisance rénale** : Consécutivement à l'administration d'une seule dose de 25 mg de ruxolitinib, la  $C_{max}$  et l'ASC du composé d'origine enregistrées chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr : de 44 à 74 mL/min [N = 8]), modérée (ClCr : de 35 à 47 mL/min [N = 8]) ou grave (ClCr : de 7 à 28 mL/min [N = 8]) se sont révélées similaires à celles obtenues chez des sujets dont la fonction rénale était normale [ClCr : de 79 à 122 mL/min (N = 8)]. Cela dit, les valeurs relatives de l'ASC des métabolites du ruxolitinib ont eu tendance à augmenter proportionnellement à la gravité de l'insuffisance rénale, surtout chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse. Les valeurs relatives de l'ASC des métabolites correspondaient à 61 % de l'ASC du composé d'origine chez les sujets sains, et elles passaient à 79 %, à 117 % et à 173 % chez les patients qui étaient atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, respectivement. Ces valeurs atteignaient 346 % chez les patients aux prises avec une insuffisance rénale terminale et hémodialysés avant de recevoir la dose de ruxolitinib, et 297 % chez ceux qui étaient atteints d'une insuffisance rénale terminale et qui avaient été hémodialysés après avoir reçu la dose de ruxolitinib. L'activité pharmacologique globale (ruxolitinib + métabolites) s'est chiffrée à 117 % chez les sujets bénéficiant d'une fonction rénale normale et à 123 %, à 134 %, à 153 %, à 212 % et à 192 % chez ceux qui présentaient une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, chez ceux qui étaient aux prises avec une insuffisance rénale terminale et qui avaient été hémodialysés avant de recevoir la dose de ruxolitinib et chez ceux qui étaient atteints d'une insuffisance rénale terminale et qui avaient été hémodialysés après avoir reçu la dose de ruxolitinib. Compte tenu de l'activité pharmacologique globale du ruxolitinib et de ses métabolites, et de l'accumulation possible de ces derniers chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est raisonnable de suggérer un réglage de la posologie chez les patients aux prises avec une insuffisance rénale modérée, grave ou de stade terminal (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 25 °C.

JAKAVI doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

### Précautions particulières d'élimination

Tout produit inutilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

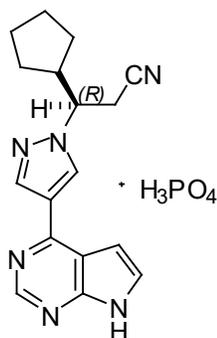
Il n'y a aucune recommandation particulière à cet égard.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Phosphate de ruxolitinib
Nom chimique :	(R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate 1H-Pyrazole-1-propanenitrile,β-cyclopentyl-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-,(βR)-, phosphate (1:1)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Sous forme de sel sur une base anhydre : C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> .H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> Sous forme de sel sur une base anhydre : 404,36 Sous forme de base libre : 306,37 Rapport sel:base sur une base anhydre : 1,320
Formule de structure :	



#### Propriétés physicochimiques :

<i>Description physique :</i>	Poudre blanche à presque blanc
<i>Solubilité :</i>	Le phosphate de ruxolitinib est hautement soluble dans l'eau. La solubilité du phosphate de ruxolitinib en milieu aqueux dépend du pH. Le phosphate de ruxolitinib est soluble dans des dissolvants organiques apolaires à 25 °C et à 50 °C.
<i>pH :</i>	pH d'une solution aqueuse saturée en phosphate de ruxolitinib (à 46 mg/mL) mesuré à l'aide d'un potentiomètre à la température ambiante : 2,5.
<i>pKa :</i>	4,3 et 11,8
<i>Coefficient de partage :</i>	Dans des tampons octanol-eau, le coefficient de partage du phosphate de ruxolitinib est inférieur à 1 dans l'octanol à un pH de 1,0. Le phosphate de ruxolitinib se montre plus hydrophobe

lorsque le pH est de 7,4 (pH physiologique du sérum sanguin).

*Point de fusion :*

De 194 à 198 °C (valeurs déterminées par analyse calorimétrique à compensation de puissance).

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques selon l'indication

#### Myélofibrose

L'efficacité clinique de JAKAVI chez les patients atteints de myélofibrose (myélofibrose primitive [MP], myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie [MCPV] et myélofibrose consécutive à une thrombocythémie essentielle [MCTE]) a été démontrée lors des deux études de phase III (COMFORT-I et COMFORT-II).

**Tableau 28. Résumé des plans des essais cliniques portant sur la myélofibrose et des caractéristiques démographiques des participants (intention de traiter [IdT])**

Étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
COMFORT-I	Étude de phase III menée avec répartition aléatoire et à double insu, visant à comparer le ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK, à un placebo chez des adultes atteints de myélofibrose, y compris la MP, la MCPV et la MCTE.	Le ruxolitinib et le placebo ont été administrés par voie orale : Dose initiale fondée sur le nombre de plaquettes préthérapeutique :  - de 100 000 à 200 000/mm <sup>3</sup> : 15 mg 2 f.p.j.  - > 200 000/mm <sup>3</sup> : 20 mg 2 f.p.j.	N <sup>bre</sup> total de patients : 309  Ruxolitinib : 155 Placebo : 154	Ruxolitinib : 45 % ≤ 65 ans 55 % > 65 ans Âge moyen : 67 Extrêmes : 43 et 91  Placebo : 34 % ≤ 65 ans 66 % > 65 ans Âge moyen : 69 Extrêmes : 40 et 86	Ruxolitinib : H : 51 % F : 49 % Placebo : H : 57 % F : 42 %

COMFORT-II	Étude ouverte de phase III menée avec répartition aléatoire, visant à comparer le ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK, et le meilleur traitement existant chez des adultes atteints de myélofibrose, y compris la MP, la MCPV et la MCTE.	Le ruxolitinib et le meilleur traitement existant ont été administrés par voie orale : Dose initiale fondée sur le nombre de plaquettes préthérapeutique : - de 100 000 à 200 000/mm <sup>3</sup> : 15 mg 2 f.p.j. - > 200 000/mm <sup>3</sup> : 20 mg 2 f.p.j.	N <sup>bre</sup> total de patients : 219  Ruxolitinib : 146 Meilleur traitement existant : 73	Ruxolitinib : 47 % ≤ 65 ans 53 % > 65 ans Âge moyen : 65 Extrêmes : 35 et 83 Meilleur traitement existant : 49 % ≤ 65 ans 51 % > 65 ans Âge moyen : 65 Extrêmes : 35 et 85	Ruxolitinib : H : 57 % F : 43 % Meilleur traitement existant : H : 58 % F : 43 %
------------	--	--	--	---	---

Les participants à ces deux études présentaient une splénomégalie palpable au moins 5 cm sous le rebord costal et avaient été classés dans la catégorie de risque intermédiaire 2 (2 facteurs pronostiques) ou élevé (au moins 3 facteurs pronostiques) selon l'Index pronostique international (International Prognostic Scoring System [IPSS]). Les facteurs pronostiques qui servent de critères pour l'IPSS sont un âge supérieur à 65 ans, la présence de symptômes constitutionnels (perte pondérale, fièvre, sueurs nocturnes), d'anémie (hémoglobémie inférieure à 10 g/dL), de leucocytose (antécédents de leucocytémie supérieure à 25 x 10<sup>9</sup>/L) et d'au moins 1 % de blastes circulants.

La dose initiale de JAKAVI était déterminée d'après le nombre de plaquettes. Les patients dont le nombre de plaquettes se situait entre 100 000 et 200 000/mm<sup>3</sup> ont entrepris leur traitement par JAKAVI à la dose de 15 mg deux fois par jour, tandis que ceux qui avaient plus de 200 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> l'ont amorcé à raison de 20 mg deux fois par jour. Les candidats dont le nombre de plaquettes était égal ou inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup> étaient exclus des études COMFORT, mais 69 d'entre eux ont été admis à une étude de détermination de la dose de phase Ib (étude EXPAND), menée en mode ouvert chez des patients atteints de MP, de MCPV ou de MCTE. Pendant les études COMFORT, les doses ont ensuite été individualisées en fonction de leur tolérabilité et de leur efficacité.

L'étude COMFORT-I, qui a servi à comparer JAKAVI à un placebo, a été menée à double insu et avec répartition aléatoire de 309 sujets qui étaient réfractaires aux traitements offerts ou pour lesquels ces traitements ne convenaient pas. Ces patients ont pris soit JAKAVI, soit un placebo apparié. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de sujets obtenant une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine, cette réduction étant objectivée au moyen d'une technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par tomодensitométrie (TDM).

Parmi les paramètres d'évaluation secondaires, on trouvait : la durabilité de la réduction d'au moins 35 % du volume de la rate obtenue depuis le début de l'étude, la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du score total de symptomatologie et la variation

de ce score entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine, celles-ci étant calculées à l'aide de la version 2 du formulaire modifié d'évaluation des symptômes de la myélofibrose (Myelofibrosis Symptom Assessment Form [MFSAF]), et la survie globale.

Au cours de l'étude ouverte COMFORT-II, 219 sujets ont été répartis au hasard selon un rapport de 2 pour 1 de manière à recevoir JAKAVI ou le meilleur traitement existant. L'investigateur choisissait lui-même le traitement existant qu'il jugeait le meilleur pour chacun des patients. Dans le groupe de sujets ayant reçu le meilleur traitement existant, 47 % des patients ont reçu de l'hydroxyurée et 16 %, des glucocorticoïdes. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate entre le début de l'étude et la 48<sup>e</sup> semaine, cette réduction étant objectivée par IRM ou par TDM.

Un des paramètres d'évaluation secondaires de l'étude COMFORT-II était la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine, cette réduction étant objectivée par IRM ou par TDM. La durabilité de la réaction favorable des patients ayant présenté une réduction d'au moins 35 % depuis le début de l'étude était un autre paramètre d'évaluation secondaire.

Au début de l'étude COMFORT-I, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients des deux groupes étaient comparables. L'âge médian des sujets était de 68 ans, 61 % d'entre eux ayant plus de 65 ans et 54 % étant des hommes. Selon l'évaluation de l'investigateur, 50 % des patients étaient atteints de MP, 31 %, de MCPV et 18 %, de MCTE. Vingt et un pour cent (21 %) des sujets avaient reçu des transfusions de sang dans les 8 semaines ayant précédé leur recrutement.

Le nombre médian de plaquettes s'élevait à 251 000/mm<sup>3</sup>. Soixante-seize pour cent (76 %) des patients étaient porteurs de la mutation codant pour la substitution V617F de la protéine JAK. La rate des patients mesurait 16 cm à la palpation (longueur médiane). Au début de l'étude, 37,4 % des patients du groupe traité par JAKAVI étaient atteints d'une anémie de grade 1, 31,6 % d'une anémie de grade 2 et 4,5 % d'une anémie de grade 3, tandis que dans le groupe recevant le placebo, 35,8 % des patients étaient aux prises avec une anémie de grade 1, 35,1 % avec une anémie de grade 2, 4,6 % avec une anémie de grade 3 et 0,7 % avec une anémie de grade 4. L'investigateur a diagnostiqué une thrombocytopénie de grade 1 chez 12,9 % des patients du groupe traité par JAKAVI et chez 13,2 % des témoins.

Au début de l'étude COMFORT-II, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients des deux groupes étaient comparables. L'âge médian des sujets était de 66 ans, 52 % d'entre eux ayant plus de 65 ans et 57 % étant des hommes. Selon l'évaluation de l'investigateur, 53 % des patients étaient atteints de MP, 31 %, de MCPV et 16 %, d'une MCTE. Au début de l'étude, 19 % des patients présentaient une dépendance transfusionnelle. La rate des patients mesurait 15 cm à la palpation (longueur médiane).

Au début de l'étude, 34,2 % des patients du groupe traité par JAKAVI étaient atteints d'une anémie de grade 1, 28,8 %, d'une anémie de grade 2 et 7,5 %, d'une anémie de grade 3, tandis que dans le groupe recevant le meilleur traitement existant, 37 % des patients étaient aux prises avec une anémie de grade 1, 27,4 %, avec une anémie de grade 2, 13,7 %, avec une anémie de grade 3 et 1,4 %, avec une anémie de grade 4. L'investigateur a diagnostiqué une

thrombocytopénie de grade 1 chez 8,2 % des patients du groupe traité par JAKAVI et chez 9,6 % des sujets recevant le meilleur traitement existant.

Les résultats de l'analyse du principal paramètre d'efficacité des études COMFORT-I et COMFORT-II sont présentés au Tableau 29 ci-dessous. Lors de ces deux études, la proportion de sujets du groupe traité par JAKAVI dont le volume de la rate a diminué d'au moins 35 % par rapport au début de l'étude a été significativement plus forte que celle des témoins de l'étude COMFORT-I et que celle des sujets qui avaient reçu le meilleur traitement disponible dans le cadre de l'étude COMFORT-II.

**Tableau 29. Pourcentage de patients dont le volume de la rate a diminué d'au moins 35 % entre le début et la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude COMFORT-I et entre le début et la 48<sup>e</sup> semaine de l'étude COMFORT-II (analyse IdT)**

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	JAKAVI (N = 155)	Placebo (N = 153)	JAKAVI (N = 144)	Meilleur traitement existant (N = 72)
Intervalles de mesure	24 <sup>e</sup> semaine		48 <sup>e</sup> semaine	
Nombre (%) de sujets dont le volume de la rate a diminué $\geq$ 35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalle de confiance à 95 %	34,1 à 50,1	0 à 3,6	21,3 à 36,6	0,0 à 5,0
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001*		< 0,0001*	
(*) Test exact de Cochran-Mantel-Haenszel				

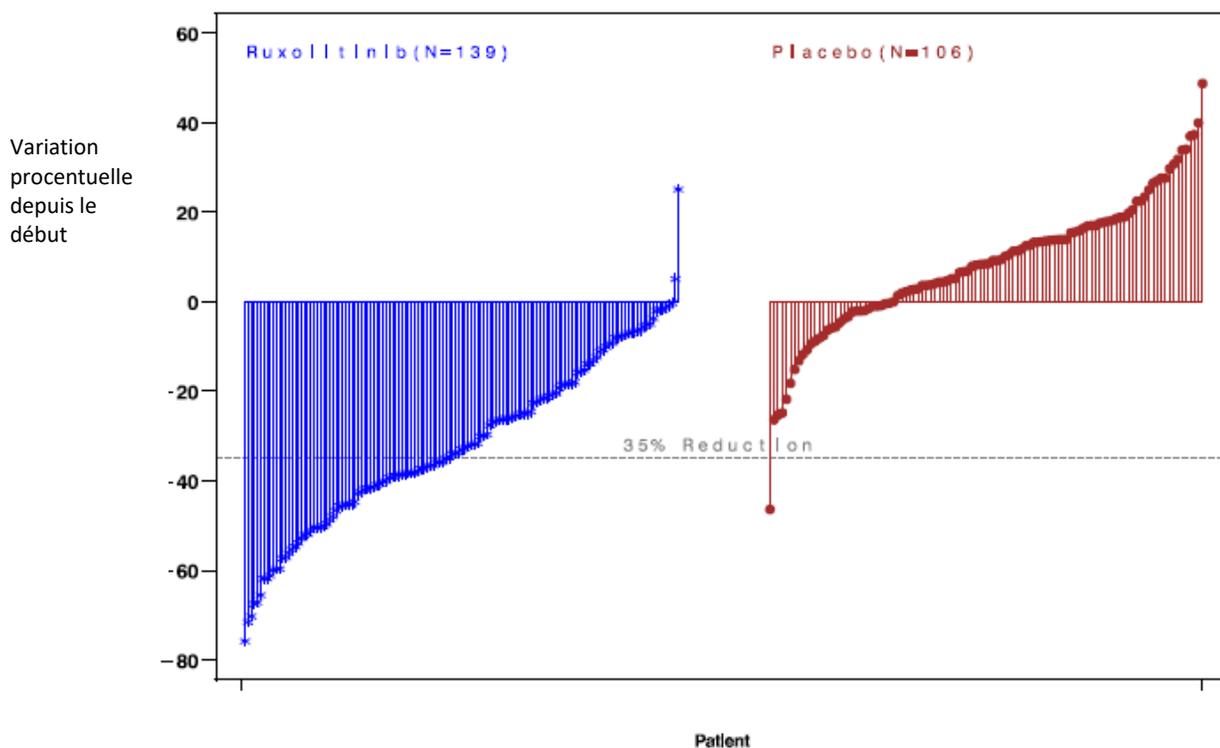
Au cours de l'étude COMFORT-I, 41,9 % des patients du groupe traité par JAKAVI ont obtenu une réduction d'au moins 35 % du volume splénique entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine comparativement à 0,7 % des témoins. Une analyse exploratoire a révélé que la longueur de la rate a diminué d'au moins 50 % à la palpation chez une proportion semblable de sujets du groupe JAKAVI.

Pendant l'étude COMFORT-II, 28,5 % des patients du groupe traité par JAKAVI ont obtenu une réduction d'au moins 35 % du volume splénique entre le début de l'étude et la 48<sup>e</sup> semaine comparativement à aucun (0 %) des sujets ayant reçu le meilleur traitement existant. Un des paramètres d'évaluation secondaires de cette étude était la proportion de sujets obtenant une réduction splénique minimale de 35 % à la 24<sup>e</sup> semaine. Or une proportion significativement plus forte de sujets du groupe JAKAVI, soit 31,9 % (46 sujets) ont obtenu une réduction  $\geq$  35 % comparativement à 0 % des sujets ayant reçu le meilleur traitement existant (valeur de *p* < 0,0001).

Une proportion significativement plus forte de sujets du groupe JAKAVI ont obtenu une réduction d'au moins 35 % du volume splénique par rapport au début de l'étude, qu'ils soient porteurs de la mutation V617F de *JAK2* ou non et indépendamment du sous-type de maladie dont ils étaient atteints (MP, MCPV ou MCTE).

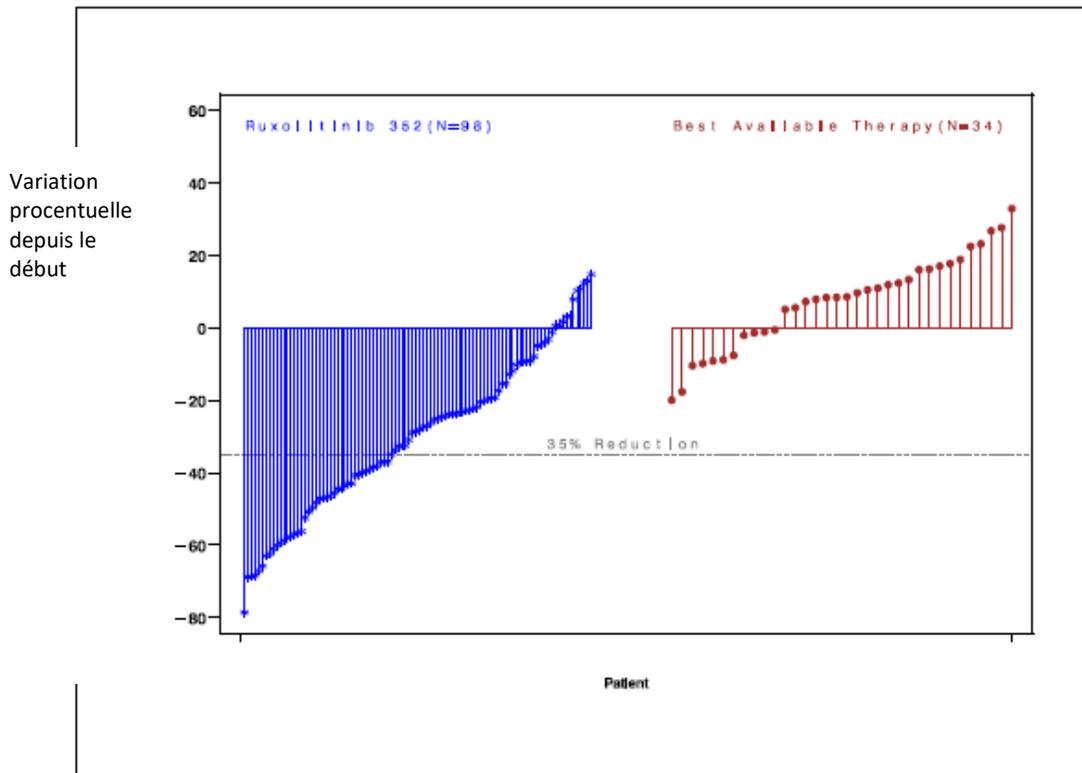
La Figure 1 illustre la courbe en cascade de la variation, en pourcentage, du volume splénique entre le début et la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude COMFORT-I. Parmi les 139 patients du groupe JAKAVI dont le volume splénique avait été évalué au début et à la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude, tous sauf deux présentaient une réduction plus ou moins marquée du volume de leur rate à la 24<sup>e</sup> semaine, la réduction médiane s'élevant à 33 %. Chez les 106 patients du groupe témoin dont le volume splénique avait été évalué au début et à la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude, l'investigateur a noté une augmentation médiane de 8,5 %.

**Figure 1** Courbe en cascade de la variation (%) du volume splénique entre le début et la 24<sup>e</sup> semaine (cas observés) de l'étude COMFORT-I



La Figure 2 illustre la courbe en cascade de la variation, en pourcentage, du volume splénique entre le début et la 48<sup>e</sup> semaine de l'étude COMFORT-II. Chez les 98 patients du groupe JAKAVI dont le volume splénique avait été évalué au début et à la 48<sup>e</sup> semaine de l'étude, l'investigateur a noté une réduction médiane du volume splénique de 28 %. Chez les 34 patients ayant reçu le meilleur traitement existant, dont le volume splénique avait été évalué au début et à la 48<sup>e</sup> semaine de l'étude, l'investigateur a noté une augmentation médiane de 8,5 %.

**Figure 2** Courbe en cascade de la variation (%) du volume splénique entre le début et la 48<sup>e</sup> semaine de l'étude COMFORT-II



JAKAVI atténue les symptômes liés à la myélofibrose chez les patients atteints de MP, de MCPV et de MCTE. Au cours de l'étude COMFORT-I, les symptômes de la myélofibrose ont été consignés au moyen de la version 2 du formulaire électronique MFSAF modifié. Ce formulaire était présenté sous forme de journal électronique que les sujets devaient remplir tous les jours en évaluant les principaux symptômes de la myélofibrose qu'ils éprouvaient (malaises abdominaux, douleur sous-costale gauche, sueurs nocturnes, démangeaisons, ostéalgie, myalgie et satiété précoce). Les scores étaient attribués selon une échelle allant de 0 à 10, où 0 qualifiait un symptôme de « nul » et 10, de « pire imaginable ». Il suffisait d'additionner ces scores pour calculer le score total quotidien, le maximum étant de 60. Or, entre le début et la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude, le score total quotidien s'est amélioré de 50 % ou plus chez une proportion significativement plus forte de patients traités par JAKAVI que chez les témoins (45,9 % et 5,3 %, respectivement;  $p < 0,0001$  selon le test du chi-carré).

Une analyse exploratoire a mis au jour une amélioration de la qualité de vie globale pendant les études COMFORT-I et COMFORT-II, celle-ci ayant été évaluée au moyen du questionnaire EORTC QLQ-C30, un instrument de mesure validé. À la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude COMFORT-I, la variation moyenne du score global d'état de santé /qualité de vie était de +12,3 et -3,4 ( $p < 0,0001$ ) respectivement dans les groupes recevant JAKAVI et le placebo.

À l'analyse finale des résultats à jour de l'étude COMFORT-I, réalisée après un suivi médian de 5,2 ans, on dénombrait au total 69 (44,5 %) patients décédés dans le groupe ruxolitinib et 82

(53,2 %) dans le groupe placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,69; IC à 95 % de 0,50 à 0,96,  $p = 0,025$ ).

À l'analyse finale des résultats à jour de l'étude COMFORT-II, réalisée après un suivi médian de 4,7 ans, on dénombrait au total 94 patients décédés dans l'ensemble des groupes, dont 59 (40,4 %) dans le groupe ruxolitinib et 35 (47,9 %) dans le groupe du meilleur traitement existant (RRI de 0,67; IC à 95 % de 0,44 à 1,02,  $p = 0,062$ ).

### **Polycythémie vraie**

L'efficacité clinique de JAKAVI chez les patients atteints de polycythémie vraie a été démontrée lors d'une étude de phase III (RESPONSE).

**Tableau 30. Résumé du plan de l'essai clinique portant sur la polycythémie vraie et des caractéristiques démographiques des participants (IdT)**

Étude	Conception de l'essai	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
RESPONSE (étude B2301)	<p>Étude ouverte de phase III menée avec répartition aléatoire et visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK, et du meilleur traitement existant chez des adultes atteints de polycythémie vraie résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.</p> <p>Les patients affectés au meilleur traitement existant à l'issue de la répartition aléatoire pouvaient passer au ruxolitinib à la 32<sup>e</sup> semaine s'ils ne satisfaisaient pas au paramètre d'évaluation principal, et après la 32<sup>e</sup> semaine si leur hémocrite n'était pas maîtrisé (patients non admissibles à la phlébotomie) ou en présence d'une augmentation du volume splénique.</p>	<p>Administration de ruxolitinib par voie orale en dose initiale de 10 mg 2 fois par jour (doses ensuite adaptées selon la tolérabilité et l'efficacité du médicament chez chaque patient). Meilleur traitement existant choisi au cas par cas :</p> <p>hydroxyurée (60 % des patients), interféron ou péginterféron (12 % des patients), anagrélide (7 % des patients), pipobroman (2 % des patients) et observation (15 % des patients).</p>	<p>N<sup>bre</sup> total de patients : 222</p> <p>Ruxolitinib : 110</p> <p>Meilleur traitement existant : 112</p>	<p>Ruxolitinib : Âge médian : 62 ans</p> <p>Âge moyen : 61 ans (extrêmes : 34 et 90)</p> <p>Meilleur traitement existant : Âge médian : 60 ans</p> <p>Âge moyen : 59 ans (extrêmes : 33 et 84)</p>	<p>Ruxolitinib : H : 60 % F : 40 %</p> <p>Meilleur traitement existant : H : 71 % F : 29 %</p>

L'étude a été menée auprès de 222 patients atteints de polycythémie vraie présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée d'après le consensus modifié du groupe de travail international de l'European Leukemia Net (ELN).

Au début de l'essai, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des

patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 60 ans (extrêmes : 33 et 90 ans). La proportion de patients porteurs de la mutation V617F du gène *JAK2* se chiffrait à 94,5 % (104) dans le groupe traité par JAKAVI et à 95,5 % (107) dans le groupe ayant reçu le meilleur traitement existant. Le temps médian écoulé depuis le diagnostic de la polycythémie vraie s'établissait à 8,2 ans dans le groupe JAKAVI et à 9,3 ans dans le groupe du meilleur traitement existant. Les patients avaient reçu de l'hydroxyurée pendant environ 3 ans (durée médiane) dans les deux groupes. La majorité des patients (plus de 80 %) avait subi au moins deux phlébotomies au cours des 24 semaines précédant la sélection. Tous les patients présentaient une splénomégalie (450 mm<sup>3</sup> ou plus) au moment de leur admission à l'étude, et leur hématicrite devait s'être normalisé pour se situer entre 40 et 45 % dans les 14 jours précédant la visite du jour 1. L'ensemble des patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire a reçu une faible dose d'aspirine (de 75 à 150 mg/jour) en concomitance, sauf en cas de contre-indication médicale. Dans un tel cas, d'autres antithrombotiques peuvent avoir été utilisés en prophylaxie.

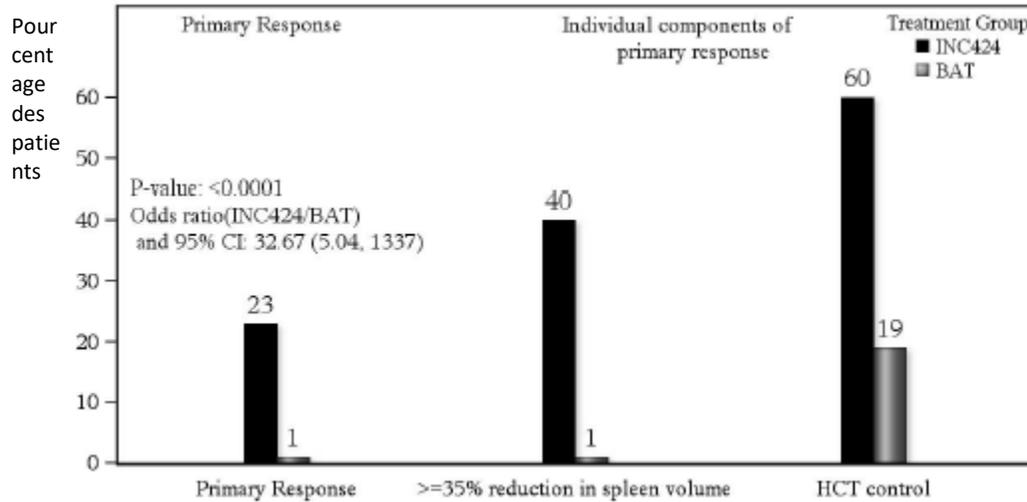
Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients devenant non admissibles à la phlébotomie (maîtrise de l'hématocrite) et obtenant une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate entre le début de l'étude et la 32<sup>e</sup> semaine. La maîtrise de l'hématocrite était définie comme la non-admissibilité à la phlébotomie à partir de la 8<sup>e</sup> semaine et jusqu'à la 32<sup>e</sup> semaine, sans que le patient soit admissible plus d'une fois à la phlébotomie entre la répartition aléatoire et la 8<sup>e</sup> semaine. L'admissibilité à la phlébotomie était définie comme un hématicrite confirmé supérieur à 45 % et plus élevé d'au moins 3 points de pourcentage que l'hématocrite mesuré au début de l'étude, ou encore comme un hématicrite confirmé supérieur à 48 %, selon le plus faible des deux résultats. Les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient la proportion de patients ayant satisfait au paramètre d'évaluation principal et dont la maladie n'avait pas évolué à la 48<sup>e</sup> semaine, ainsi que la proportion de patients présentant une rémission hématologique complète à la 32<sup>e</sup> semaine, celle-ci étant définie comme la maîtrise de l'hématocrite, un nombre de plaquettes inférieur ou égal à 400 x 10<sup>9</sup>/L et un nombre de lymphocytes inférieur ou égal à 10 x 10<sup>9</sup>/L.

Une proportion plus élevée de patients a atteint le paramètre d'évaluation principal et chacun de ses composants individuels dans le groupe JAKAVI. Un pourcentage significativement plus élevé de patients appartenant au groupe JAKAVI (23 %) que de patients faisant partie du groupe du meilleur traitement existant (0,9 %) a atteint le paramètre d'évaluation principal ( $p < 0,0001$ ). Dans le groupe traité par JAKAVI, 60 % des patients ont présenté une maîtrise de l'hématocrite comparativement à 18,75 % des patients dans le groupe du meilleur traitement existant, alors que 40 % des patients sous JAKAVI et 0,9 % des patients recevant le meilleur traitement existant ont montré une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate (Figure 3).

Les deux paramètres d'évaluation secondaires clés ont également été atteints. La proportion de patients ayant présenté une rémission hématologique complète à la 32<sup>e</sup> semaine se chiffrait à 23,6 % dans le groupe traité par JAKAVI comparativement à 8,0 % dans le groupe recevant le meilleur traitement existant ( $p = 0,0013$ ). Pour ce qui est de la proportion de patients ayant montré une réponse primaire durable à la 48<sup>e</sup> semaine, celle-ci s'établissait à 20 % dans le groupe JAKAVI et à 0,9 % dans le groupe du meilleur traitement existant ( $p < 0,0001$ ); donc,

91,3 % (21/23) des patients du groupe JAKAVI ont atteint le paramètre d'évaluation principal à la 32<sup>e</sup> semaine et sont parvenus à le maintenir jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.

**Figure 3 Patients ayant atteint le paramètre d'évaluation principal et ses composants à la 32<sup>e</sup> semaine**



D'autres analyses visant à évaluer la durée de la réponse et portant seulement sur les patients ayant reçu JAKAVI ont été réalisées à la 80<sup>e</sup> semaine de l'étude RESPONSE et 256 semaines après la répartition aléatoire des sujets. Au bout de 80 et 256 semaines respectivement, on a observé que la maladie avait évolué chez 3 et 6 des 25 patients qui répondaient au traitement à la 32<sup>e</sup> semaine. La probabilité que la réponse persiste entre la 32<sup>e</sup> et les 80<sup>e</sup> et 256<sup>e</sup> semaines s'établissait à 92 % et 74 %, respectivement. Dans ce groupe, 91 (83 %) patients recevaient encore le traitement à la date limite de collecte des données (80<sup>e</sup> semaine). La réponse a été soutenue pendant au moins 48 semaines chez 20 (80 %) des 25 patients qui avaient répondu au traitement à la 32<sup>e</sup> semaine.

L'étude RESPONSE 2 est une étude ouverte avec répartition aléatoire de phase IIIb comparant JAKAVI à un agent actif. Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients dont l'hématocrite était maîtrisé (patients non admissibles à la phlébotomie) à la 28<sup>e</sup> semaine. L'objectif principal de l'étude a été atteint : la proportion de patients présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée, mais sans splénomégalie palpable, était plus élevée dans le groupe JAKAVI (62,2 %, n = 46) que dans le groupe MTE (18,7 %, n = 14) atteignant le paramètre d'évaluation principal : la maîtrise de l'hématocrite ( $p < 0,0001$ ).

### Réaction aiguë du greffon contre l'hôte

L'efficacité clinique de JAKAVI dans le traitement de la GVH aiguë a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte (REACH1) menée dans un seul groupe de patients faisant une GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes et de grade II, III ou IV (selon les critères du Mount Sinai Acute GVHD International Consortium [MAGIC]) survenue à la suite d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (alloGCS).

L'étude a réuni 49 patients faisant une GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes employés seuls. L'âge médian des sujets était de 57 ans (extrêmes de 18 et 72), 47 % d'entre eux étant des hommes, 92 %, de race blanche et 14 %, d'origine hispanique. Au début de l'étude, la GVH aiguë était de grade II, III et IV chez respectivement 27 %, 55 % et 18 % des sujets; la GVH était viscérale chez 84 % des participants; le score MAGIC médian attribué au biomarqueur était de 0,47 (extrêmes de 0,10 et 0,92) et le taux médian de ST2, de 334 µg/L (extrêmes de 55 et 1286). La durée médiane de l'exposition antérieure aux corticostéroïdes était de 15 jours (extrêmes de 3 et 106) au début de l'étude.

**Tableau 31. Résumé du plan de l'essai clinique portant sur la GVH aiguë et des caractéristiques démographiques des participants (sujets chez qui l'efficacité était évaluable)**

Étude	Conception de l'essai	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
REACH1 (271)	Étude ouverte multicentrique de phase II menée avec répartition aléatoire, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib contre la GVH aiguë de grade II, III ou IV (selon les critères MAGIC) réfractaire aux stéroïdes et survenue après une alloGCS.	Administration du ruxolitinib par voie orale en dose initiale de 5 mg 2 fois par jour. Dose pouvant être portée à 10 mg 2 fois par jour au bout de 3 jours en l'absence d'effet toxique.	49 patients faisant une GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes seuls	57 ans (extrêmes de 18 et 72)	M : 47 % F : 53 %

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude REACH1 était le taux de réponse global (TRG) au 28<sup>e</sup> jour, c'est-à-dire la proportion de patients de chacun des groupes de traitement présentant une réponse complète (RC), une très bonne réponse partielle (TBRP) ou une réponse partielle (RP), d'après l'évaluation de l'investigateur fondée sur les critères du Centre for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Les TRG sont exposés au Tableau 32. Au bout de 28 jours, les TRG étaient de 100 %, de 40,7 % et de 44,4 % respectivement chez les patients faisant une GVH de grade II, III ou IV.

**Tableau 32. Taux de réponse global après 28 jours chez les patients ayant une GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes (étude REACH1)**

	<b>GVH réfractaire à la corticothérapie seule (N = 49)</b>
Réponse globale	28 (57,1 %)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	(de 42,2 à 71,2)
Réponse complète	15 (30,6 %)
Très bonne réponse partielle	2 (4,1 %)
Réponse partielle	11 (22,4 %)
<p><b>Réponse complète</b> : score de 0 attribué à la GVH dans tous les organes évaluables, et état n'exigeant pas d'autre traitement motivé par une progression précoce de la GVH, une réponse mitigée ou l'absence de réponse. <b>Très bonne réponse partielle</b> : (peau) absence d'éruption cutanée ou présence d'une éruption érythémateuse résiduelle touchant &lt; 25 % de la surface corporelle, sans phlyctènes; (foie) bilirubinémie totale &lt; 2 mg/dL ou &lt; 25 % de la valeur initiale; (intestins) tolérance à l'égard des aliments, selles pour la plupart moulées, absence de saignement digestif ou de crampes abdominales, nausées ou vomissements tout au plus occasionnels. <b>Réponse partielle</b> : rétrocession d'un grade des symptômes dans au moins un des organes touchés, sans progression de la GVH dans les autres organes, n'exigeant pas d'autre traitement motivé par une progression précoce de la GVH, une réponse mitigée ou l'absence de réponse.</p>	

Le paramètre secondaire clé était le taux de réponse au bout de six mois (durée de la réponse; par définition, temps écoulé entre la réponse initiale et l'évolution de la GVH ou la mort) observée à l'évaluation de tous les sujets qui participaient encore à l'étude à la visite prévue au 180<sup>e</sup> jour. La durée médiane de la réponse, évaluée à partir du 28<sup>e</sup> jour jusqu'à l'évolution de la GVH, jusqu'au recours à un nouveau traitement de sauvetage de la GVH aiguë ou jusqu'au décès toutes causes confondues (l'évolution correspondant par définition à l'aggravation d'un grade de la GVH dans n'importe quel organe, en l'absence d'atténuation de la GVH dans les autres organes, depuis la dernière évaluation de la réponse) a été de 16 jours (IC à 95 % : de 9 à 83). De même chez les sujets répondant au traitement le 28<sup>e</sup> jour, la période médiane écoulée entre le 28<sup>e</sup> jour et le décès ou le recours à un autre traitement contre la GVH aiguë (autre traitement de sauvetage ou intensification de la corticothérapie) a été de 173 jours (IC à 95 % : de 66 à non établi).

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

L'efficacité clinique de JAKAVI dans le traitement de la GVH chronique a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III (REACH3) menée en mode ouvert et visant à comparer JAKAVI au meilleur traitement existant chez des patients faisant une GVH modérée ou grave réfractaire aux corticostéroïdes (selon les critères des NIH de 2014) survenue à la suite d'une allogreffe de cellules souches (alloGCS). Les patients qui recevaient au moins deux formes de traitement à action générale de la GVH chronique ainsi que des corticostéroïdes, avec ou sans inhibiteur de la calcineurine, ont été exclus de l'étude.

En tout, 329 patients ont fait l'objet de la répartition aléatoire dans un rapport de 1 pour 1; 165 d'entre eux ont reçu JAKAVI à raison de 10 mg deux fois par jour et les 164 autres, le meilleur traitement existant, choisi par le chercheur avant la répartition aléatoire. Les options de traitement existant sont énumérées au Tableau 33. Le premier jour du 7<sup>e</sup> cycle ou après cette date, les patients qui avaient d'abord reçu le meilleur traitement existant pouvaient passer à JAKAVI si l'une ou l'autre des conditions suivantes était remplie : évolution de la GVH, réponse mitigée, absence de réponse, poussée de GVH chronique ou effet toxique du meilleur traitement existant. Suivant les lignes directrices de l'établissement, la poursuite des traitements prophylactiques contre la GVH chronique entrepris avant la répartition aléatoire (corticostéroïdes à action générale, pour usage topique ou inhalation, inhibiteur de la calcineurine) était autorisée.

Au début de l'étude, l'âge médian des participants était de 49 ans (extrêmes de 12 et 76), 61 % d'entre eux étaient des hommes, 75 % étaient de race blanche et la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes était modérée chez 43 % des sujets. Les agents pris antérieurement contre la GVH chronique ou la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes étaient le plus souvent des stéroïdes employés seuls (46 %) ou avec un inhibiteur de la calcineurine (42 %). Parmi les participants à cette étude figuraient 12 adolescents ayant entre 12 et moins de 18 ans, dont 4 ont reçu JAKAVI et 8, le meilleur traitement existant.

L'analyse du paramètre principal et du paramètre secondaire clé a obéi à une démarche hiérarchisée reposant sur le test de Cochrane-Mantel-Haenszel avec stratification dans le cas du paramètre principal et sur le test de Mantel-Haenszel (chi-carré) dans celui du paramètre secondaire.

**Tableau 33. Résumé du plan de l'essai clinique portant sur la GVH chronique et des caractéristiques démographiques des participants (IdT)**

Étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
REACH3	<p>Étude multicentrique de phase III menée en mode ouvert, avec répartition aléatoire et visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib et du meilleur traitement existant, tous deux associés à un schéma immunosuppresseur (corticostéroïdes ± inhibiteur de la calcineurine) chez des adultes et des adolescents (≥ 12 ans) faisant une GVH chronique réfractaire aux corticostéroïdes.</p> <p>Stratification des patients en fonction de la gravité de la GVH chronique à la répartition aléatoire. Critères d'établissement de l'hyporéactivité aux corticostéroïdes : absence de réponse ou évolution de la GVH après 7 jours de traitement; GVH persistante depuis 4 semaines ou échec de 2 tentatives de sevrage graduel des corticostéroïdes.</p> <p>Possibilité de passage du meilleur traitement existant au ruxolitinib après l'évaluation prévue le 1<sup>er</sup> jour du 7<sup>e</sup> cycle de traitement (24<sup>e</sup> semaine)</p>	<p>Administration du ruxolitinib par voie orale; dose initiale de 10 mg 2 fois par jour</p> <p>Meilleur traitement existant choisi par le chercheur au cas par cas :</p> <p>photochimiothérapie extracorporelle, méthotrexate faiblement dosé, mofétilmycophénolate, inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatine, imatinib ou ibrutinib</p> <p>Outre le ruxolitinib ou le meilleur traitement existant, possibilité d'avoir reçu un traitement de soutien standard associant alloGCS, agents anti-infectieux et transfusions, ainsi qu'un traitement prophylactique standard de la GVH aiguë, et de poursuivre les traitements amorcés avant la répartition aléatoire, y compris corticostéroïdes et inhibiteurs de calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus). Emploi de corticostéroïdes pour usage topique ou inhalation autorisé selon les lignes directrices de l'établissement.</p>	<p>N<sup>bre</sup> total : 329</p> <p>Ruxolitinib : 165</p> <p>Meilleur traitement existant : 164</p>	<p>Ruxolitinib : Âge médian : 49 ans</p> <p>Âge moyen : 46 ans (13 et 73)</p> <p>Meilleur traitement existant : Âge médian : 50 ans</p> <p>Âge moyen : 47 ans (12 et 76)</p>	<p>Ruxolitinib : H : 66 % F : 34 %</p> <p>Meilleur traitement existant : M : 56 % F : 44 %</p>

Le paramètre d'évaluation principal était le TRG au 1<sup>er</sup> jour du cycle 7, c'est-à-dire la proportion de patients de chacun des groupes de traitement ayant présenté une réponse complète ou partielle sans nécessiter de traitements à action générale complémentaires en raison d'une progression précoce de la maladie, d'une réponse mitigée ou de l'absence de réponse, d'après l'évaluation de l'investigateur selon les critères du National Institute of Health.

L'objectif principal de l'étude REACH3 a été atteint : le 1<sup>er</sup> jour du 7<sup>e</sup> cycle, le TRG était plus élevé dans le groupe recevant JAKAVI (49,7 %) que dans le groupe recevant le meilleur traitement existant (25,6 %). La différence entre les deux groupes de traitement était significative sur le plan statistique (valeur unilatérale au test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié  $p < 0,0001$ , RC de 2,99; IC à 95 % : de 1,86 à 4,80). Les résultats de l'étude figurent ci-dessous.

**Tableau 34. Taux de réponse globale au 1<sup>er</sup> jour du cycle 7 de l'étude REACH3 – Analyse principale (ensemble d'analyse intégral)**

	JAKAVI N = 165		Meilleur traitement existant N = 164	
	n (%)	IC à 95 %	n (%)	IC à 95 %
Réponse globale	82 (49,7)	41,8 à 57,6	42 (25,6)	19,1 à 33,0
Rapport de cotes (IC à 95 %)	2,99 (1,86 à 4,80)			
Valeur de $p$	$p < 0,0001^*$			
Réponse complète	11 (6,7)		5 (3,0)	
Réponse partielle	71 (43,0)		37 (22,6)	
(*) test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié Réponse complète : disparition complète de tous les signes et symptômes de GVH chronique dans tous les organes évaluables, sans ajout ou mise en route d'un nouveau traitement à action générale. Réponse partielle : atténuation des signes et symptômes dans au moins un organe, sans évolution dans d'autres organes ni ajout ou mise en route d'un nouveau traitement à action générale.				

Le paramètre secondaire clé était la survie sans échec (SSE) constatée le 1<sup>er</sup> jour du cycle 7. La SSE correspond au temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue de la première des manifestations suivantes : i) une rechute ou une récurrence de la maladie sous-jacente, ou le décès imputable à la maladie sous-jacente, ii) le décès sans rechute ou iii) l'ajout ou l'instauration d'un nouveau traitement à action générale contre la GVH chronique.

Sur le plan de la SSE, JAKAVI s'est révélé significativement supérieur au meilleur traitement existant (RRI de 0,370; IC à 95 % de 0,268 à 0,510;  $p < 0,0001$ ) et a entraîné une diminution du risque de 63 %. La probabilité de SSE à 6 mois était de 74,9 % (IC à 95 % de 67,5 à 80,9) et de 44,5 % (IC à 95 % de 36,5 à 52,1) dans les groupes recevant JAKAVI et le meilleur traitement existant, respectivement. La majorité des manifestations de SSE appartenait à la catégorie « ajout ou instauration d'un nouveau traitement à action générale contre la GVH chronique ».

On a également évalué un autre paramètre secondaire, la meilleure réponse globale (MRG), c'est-à-dire la proportion de patients ayant obtenu un TRG (RC ou RP) à n'importe quel moment entre le début de l'étude et le 1<sup>er</sup> jour du cycle 7. La MRG au 1<sup>er</sup> jour du cycle 7 était plus élevée dans le groupe recevant JAKAVI (76,4 %) que dans le groupe recevant le meilleur traitement existant (60,4 %). La probabilité estimée que la MRG persiste jusqu'à 12 mois était également plus élevée dans le groupe recevant JAKAVI que dans le groupe recevant le meilleur traitement existant (respectivement 68,5 %; IC à 95 % de 58,9 à 76,3, et 40,3 %; IC à 95 % de 30,3 à 50,2).

La durée médiane de la MRG, c'est-à-dire le temps écoulé entre la réponse initiale et l'évolution de la GVH (y compris les cas de réponse mitigée) objectivée à partir des critères des NIH, le décès ou le recours à un nouveau traitement à action générale contre la GVH chronique, a été de 14,9 mois (IC à 95 % de 8,3 à 20,7) pendant l'emploi de JAKAVI et de 3,7 mois (IC à 95 % de 2,5 à 5,3) pendant le meilleur traitement existant. Le délai médian séparant la réponse initiale du décès ou du recours à un nouveau traitement à action générale contre la GVH chronique n'a pas été établi dans le groupe recevant JAKAVI et se chiffrait à 6,4 mois (IC à 95 % de 4,9 à 13,3) dans le groupe recevant le meilleur traitement existant.

Les données sur le TRG sont étayées par les résultats d'une analyse exploratoire de la gravité des symptômes évaluée par le patient au moyen de l'échelle modifiée d'évaluation des symptômes de Lee. Une baisse d'au moins 7 points du score initial attribué sur cette échelle aux symptômes de la GVH chronique est considérée comme cliniquement importante; on a observé une telle baisse le 1<sup>er</sup> jour du 7<sup>e</sup> cycle chez 24 et 10 % des patients recevant respectivement JAKAVI et le meilleur traitement existant.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité d'une dose unique administrée par voie orale

Administré par voie orale en dose unique allant jusqu'à 100 mg/kg chez le rat et jusqu'à 40 mg/kg chez le chien, le ruxolitinib a été bien toléré. Une légère léthargie a été notée à la dose de 100 mg/kg chez le rat (exposition à peu près équivalente [mâles] et 6,4 fois supérieure [femelles] à celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), alors que des vomissements ont été observés à la dose de 40 mg/kg chez le chien (exposition approximativement 7,9 fois supérieure à celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC). Au cours de l'étude sur le SNC menée chez le rat, les chercheurs ont observé que les muqueuses et la peau avaient pris une couleur plus foncée à une exposition environ 0,10 fois ou 3,8 fois plus élevée que celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain (selon l'ASC, chez les mâles et les femelles).

## **Toxicité de doses multiples administrées par voie orale**

Des études ont été effectuées pour évaluer l'administration par voie orale de doses multiples de ruxolitinib durant une période pouvant aller jusqu'à 4 semaines chez la souris, 6 mois chez le rat et 12 mois chez le chien.

Les organes cibles ayant un rapport avec l'activité pharmacologique du ruxolitinib, examinés lors de ces études comprenaient la moelle osseuse, le sang périphérique et le tissu lymphoïde. Ils ont été étudiés à une exposition correspondant à environ 3 ou 0,7 fois l'exposition produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC chez le rat et le chien, respectivement. Les effets observés se sont révélés réversibles ou ont montré une tendance vers la réversibilité. Parmi les observations relevées, on trouve une diminution de l'hématocrite et des concentrations de lymphocytes, d'éosinophiles, de réticulocytes, d'érythrocytes et d'hémoglobine, de même qu'une cytopénie de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes (rate, thymus, ganglions lymphatiques). Des infections bactériennes, parasitaires et virales généralement imputables à une immunosuppression, ont été diagnostiquées chez les chiens (études de 6 et de 12 mois; exposition à peu près égale à celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC).

Les autres observations concernaient, entre autres, une inflammation gastro-intestinale (étude de 4 semaines chez des chiens; exposition environ 5 fois supérieure à celle obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), une atrophie prostatique (étude de 6 mois chez des chiens; exposition environ 1,9 fois plus élevée que celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), une fibrose cardiaque (étude de 13 semaines chez des rates; exposition environ 9,5 fois supérieure à celle observée avec la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), atrophie corticosurrénalienne (étude de 6 mois chez des rats; exposition environ 0,14 fois plus élevée que celle obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), une hyperplasie de l'estomac non glandulaire (étude de 4 semaines chez des souris; exposition environ 6,5 fois supérieure à celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), une hausse des concentrations des phosphatases alcalines (PA) et de la gammaglutamyl transpeptidase (GGT) (étude de 13 semaines chez des rates exposées à des doses environ 9,6 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), ainsi que des diminutions de la phosphorémie et de la calcémie ( $\geq 5$  mg/kg/jour chez des chiens; exposition environ 1,6 fois plus élevée que celle observée avec la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC).

## **Carcinogénèse**

Au cours d'une étude de carcinogénicité de 6 mois, aucune hausse significative de l'incidence de lésions néoplasiques n'a été observée dans le modèle de souris transgénique Tg.RasH2 à des  $C_{max}$  et à des degrés d'exposition excédant (ASC 8 fois plus élevée) ceux mesurés lors des essais cliniques. Une inflammation intranasale non néoplasique a été objectivée chez les souris traitées et exposées à des doses environ 8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC. Dans l'ensemble, le ruxolitinib ne s'est pas montré carcinogène dans le modèle de souris transgénique Tg.RasH2 ni au cours d'une étude de 2 ans chez le rat.

## Génotoxicité

Le ruxolitinib ne s'est pas montré mutagène lorsqu'il a été soumis à une épreuve sur la mutagenèse des bactéries (test d'Ames) pas plus qu'il ne s'est révélé clastogène lors d'une recherche d'aberration chromosomique *in vitro* (mise en culture de lymphocytes provenant du sang périphérique humain) ou du test du micronoyau effectué *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat.

## Toxicologie pour la reproduction et le développement

Au cours d'une étude de fertilité, on a administré du ruxolitinib à des rats mâles avant et pendant l'accouplement et à des rates avant l'accouplement et jusqu'à l'implantation des ovules fécondés (7<sup>e</sup> jour de gestation). On n'a observé aucun effet sur la performance de reproduction ou la fertilité des rats ou des rates; cependant, les pertes post-implantatoires ont été plus fréquentes.

Dans le cadre d'études de la toxicité pour le développement embryofœtal, des rates ou des lapines gravides ont reçu du ruxolitinib par gavage pendant l'organogénèse. Le ruxolitinib ne s'est pas révélé tératogène, mais il a été relié à une maternotoxicité, à une embryolétalité (hausse des pertes survenant après l'implantation, d'où des portées moins nombreuses) et à une fœtotoxicité (fœtus de plus petit poids) chez des rates et des lapines.

Au cours d'une étude du développement prénatal et postnatal, des rates gravides ont reçu du ruxolitinib à partir de l'implantation jusqu'à la lactation, sans que l'on observe d'effet nocif chez les rats sur les plans des indices de fécondité, de la survie maternelle et de la survie embryofœtale, de la croissance et des paramètres du développement.

Toutes les manifestations de toxicité pour la reproduction observées chez les animaux sont survenues à la suite d'expositions significativement plus faibles que l'exposition relevée dans la pratique clinique (degré d'exposition de 0,07 à 0,34 fois environ la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC)

### Toxicité juvénile

L'administration de ruxolitinib chez de jeunes rats a entraîné des effets sur la croissance et les mesures osseuses. Le ruxolitinib a été administré quotidiennement par gavage à des doses de 1,5 à 75 mg/kg/jour du 7<sup>e</sup> jour (âge équivalent au nouveau-né chez l'humain) au 63<sup>e</sup> jour suivant la naissance, de 15 mg/kg/jour du 14<sup>e</sup> jour (âge équivalent à 1 an chez l'humain) au 63<sup>e</sup> jour après la naissance, et de 5, de 15 et de 60 mg/kg/jour du 21<sup>e</sup> jour (âge équivalent à 2 à 3 ans chez l'humain) au 63<sup>e</sup> jour suivant la naissance. Les doses  $\geq 30$  mg/kg/jour (1200 ng\*h/mL selon l'ASC de la fraction libre) ont entraîné des fractures et l'abandon précoce du traitement dans les groupes dont le traitement avait été amorcé au 7<sup>e</sup> jour suivant la naissance. Une diminution de la croissance osseuse a été observée aux doses  $\geq 5$  mg/kg/jour ( $\geq 150$  ng\*h/mL selon l'ASC de la fraction libre) lorsque le traitement a été amorcé au 7<sup>e</sup> jour suivant la naissance et aux doses  $\geq 15$  mg/kg/jour ( $\geq 150$  ng\*h/mL selon l'ASC de la fraction libre) lorsque le traitement a été amorcé au 14<sup>e</sup> ou au 21<sup>e</sup> jour suivant la naissance. Selon l'ASC de la fraction libre du médicament, les fractures et la diminution de la croissance osseuse sont survenues à des

expositions de 13 et de 1,5 fois supérieures à l'exposition observée chez le patient adulte ayant reçu la dose maximale recommandée de 25 mg 2 fois par jour, respectivement. Les effets étaient généralement plus graves lorsque l'administration a commencé tôt au cours de la période postnatale. Mis à part les effets sur la croissance osseuse, le profil de toxicité observé chez le jeune rat était comparable à celui observé chez le rat adulte.

## **Toxicologie particulière**

### **Phototoxicité**

Le ruxolitinib absorbe la lumière aux longueurs d'onde comprises entre 290 et 700 nm, l'absorption étant maximale à 310 nm. Au cours des études réalisées chez le cobaye, le ruxolitinib n'a pas fait preuve d'un pouvoir photoallergène ou phototoxique après des applications topiques ou dermales à des concentrations inférieures ou égales à 1,5 %. L'application topique de ruxolitinib tous les jours, avec ou sans simulation de la lumière solaire, pendant 13 semaines n'a provoqué aucun effet indésirable observable chez des souris nude. Aucune étude ayant porté expressément sur les propriétés phototoxiques, photoallergènes ou irritantes n'a été effectuée avec le ruxolitinib administré par voie orale.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr JAKAVI<sup>MD</sup>

#### Comprimés de ruxolitinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre JAKAVI<sup>MD</sup> et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de JAKAVI.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des infections graves ont été rapportées chez des patients traités par JAKAVI. Dans certains cas, ces infections ont mis la vie en danger ou causé la mort de la personne atteinte.
- Votre médecin devrait évaluer votre état et surveiller étroitement l'apparition de signes d'infection grave pendant que vous recevez JAKAVI.

#### Pour quoi JAKAVI est-il utilisé?

JAKAVI est utilisé pour :

- traiter les adultes dont la rate a augmenté de volume (*splénomégalie*) et/ou les symptômes de splénomégalie. Ces patients sont atteints de myélofibrose, une forme rare de cancer du sang.
- maîtriser l'hématocrite (la quantité de globules rouges dans le sang) chez les adultes atteints de polycythémie vraie. La polycythémie vraie est un trouble de la moelle osseuse. Les patients qui en souffrent ne peuvent pas prendre d'autres médicaments pour maîtriser leur hématocrite ou ces médicaments ont cessé d'être efficaces chez eux.
- traiter une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus. Cette réaction peut survenir après une transfusion sanguine ou une greffe de moelle osseuse. La GVH peut être aiguë ou chronique.
  - La GVH aiguë peut survenir peu de temps après une greffe. Les patients qui en souffrent auront déjà reçu des stéroïdes, mais ces agents n'auront pas été assez efficaces contre la GVH.
  - La GVH chronique peut survenir plusieurs semaines ou mois après une greffe. Les patients qui en souffrent auront reçu d'autres médicaments, mais ceux-ci n'auront pas été assez efficaces contre la GVH.

## Comment JAKAVI agit-il?

JAKAVI bloque l'activité de certaines enzymes de l'organisme appelées *Janus kinases* (JAK1 et JAK2).

- En présence de myélofibrose, l'inhibition de ces enzymes peut aider à réduire la taille de la rate et/ou à atténuer les symptômes de splénomégalie.
- En présence de polycythémie vraie, l'inhibition de ces enzymes peut aider à faire baisser l'hématocrite.

En présence de GVH, JAKAVI aide à atténuer les manifestations de la GVH et peut également favoriser l'atténuation de ce trouble et la survie des cellules greffées.

## Quels sont les ingrédients dans JAKAVI?

Ingrédient médicamenteux : phosphate de ruxolitinib

Ingrédients non médicamenteux : dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone; glycolate d'amidon sodique (type A).

## JAKAVI est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de ruxolitinib (sous forme de phosphate de ruxolitinib) dosés à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

### Ne prenez pas JAKAVI si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au ruxolitinib ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicamenteux, ou aux constituants du contenant;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP); la LEMP est une infection rare du cerveau.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre JAKAVI, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- tout type d'infection. On pourrait devoir traiter celle-ci avant que vous puissiez commencer à prendre JAKAVI;
- tout antécédent de tuberculose ou de contact étroit avec une personne qui a déjà souffert ou souffre présentement de cette maladie. Votre médecin pourrait alors vous faire passer des tests pour s'assurer que vous n'avez pas la tuberculose;
- tout problème aux reins;
- antécédents et présence de problèmes au foie, y compris l'hépatite B;
- tout problème au cœur, notamment s'il ne bat pas assez vite, ou s'il vous arrive de vous évanouir;

- intolérance au lactose (sucre du lait). JAKAVI contient du lactose;
- antécédents de cancer de la peau ou de tout autre type de cancer;
- tabagisme ou antécédents de tabagisme.

**Autres mises en garde à connaître :**

- Des cas de cancer de la peau, notamment des carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et à cellules de Merkel, ont été rapportés pendant l'emploi de JAKAVI. Vous devez éviter le plus possible de vous exposer au soleil ou à toute autre source de rayons ultraviolets, comme les lits de bronzage, durant le traitement par JAKAVI. Votre médecin examinera votre peau régulièrement pendant votre traitement.
- Une baisse du nombre de globules sanguins, notamment des plaquettes (*thrombocytopénie*) et des globules blancs, et du taux d'hémoglobine (*anémie*) peut survenir pendant l'emploi de JAKAVI. Dans un tel cas, il pourrait être nécessaire de suspendre le traitement temporairement ou de réduire la dose de JAKAVI. Il se peut également que vous ayez besoin d'une transfusion sanguine.
- Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) peut survenir pendant l'emploi de JAKAVI. Cette infection du cerveau est rare, mais elle peut entraîner une grave invalidité, voire la mort. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de signes de LEMP. Vous devez absolument avertir votre médecin si vous remarquez les symptômes suivants : confusion ou difficulté à réfléchir, manque d'équilibre ou difficulté à marcher, maladresse, difficulté à parler, diminution de la force ou faiblesse sur un côté du corps, vision brouillée et/ou perte de la vue. Si vous êtes atteint de LEMP, il pourrait être nécessaire d'abandonner JAKAVI et de consulter un spécialiste.
- Des infections aux yeux liées au traitement par JAKAVI peuvent causer des problèmes de vision tels qu'une perte de la vue. Votre médecin surveillera l'apparition de signes d'infection oculaire pendant que vous recevrez JAKAVI.
- De graves troubles touchant le cœur et les vaisseaux sanguins ont été signalés lors de l'emploi d'un médicament similaire pour traiter un certain type d'arthrite (douleur, enflure et raideur articulaires) contre lequel JAKAVI n'est pas utilisé. Le risque de troubles cardiovasculaires, y compris d'insuffisance cardiaque, de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral, pourrait être plus grand :
  - si vous avez 65 ans ou plus;
  - si vous fumez ou avez déjà fumé; ou
  - si vous avez des problèmes de cœur.
- Des cas de lymphome (cancer du système lymphatique) et d'autres cancers ont été signalés lors de l'emploi d'un médicament similaire pour traiter un certain type d'arthrite (douleur, enflure et raideur articulaires) contre lequel JAKAVI n'est pas utilisé. Le risque de cancer pourrait être encore plus grand :

- si vous avez 65 ans ou plus;
- si vous fumez ou avez déjà fumé; ou
- si vous avez déjà eu un cancer.

**Grossesse et allaitement (patients de sexe féminin) :**

- Si vous êtes enceinte, pensez l’être ou prévoyez le devenir, votre professionnel de la santé et vous devriez discuter de certains risques.
- Vous ne devez pas prendre JAKAVI si vous êtes enceinte; JAKAVI pourrait être nocif pour l’enfant que vous portez.
- Si vous êtes capable d’avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pour éviter de tomber enceinte durant le traitement par JAKAVI.
- On ignore si JAKAVI passe dans le lait maternel. JAKAVI pourrait être nocif pour le bébé nourri au sein. Vous ne devez pas allaiter tant que vous recevez JAKAVI et pendant 2 semaines après avoir pris la dernière dose de ce produit.

**Grossesse (patients de sexe masculin) :** On ignore si JAKAVI passe dans le sperme. C’est pourquoi vous devez prendre les précautions nécessaires pour ne pas concevoir d’enfant durant le traitement par JAKAVI.

**Tests et examens :**

- Avant de commencer à prendre JAKAVI, vous devrez subir des analyses sanguines qui aideront le médecin à établir la dose de départ. Ces analyses seront répétées régulièrement tout au long du traitement. Elles permettront d’évaluer l’effet de JAKAVI sur votre sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes), votre foie et vos reins, et de mesurer la quantité de lipides (gras) dans votre sang.
- Vous aurez périodiquement rendez-vous avec votre professionnel de la santé avant et pendant le traitement. Pendant ces rendez-vous, votre professionnel de la santé examinera votre cœur (fréquence cardiaque) et votre pression sanguine (tension artérielle). Vous devrez également subir des examens électrocardiographiques. Votre professionnel de la santé surveillera également l’apparition de signes et de symptômes d’infection.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Pendant votre traitement par JAKAVI,** ne commencez pas à prendre d’autres médicaments avant d’en avoir parlé au médecin qui vous a prescrit JAKAVI. Cela inclut les médicaments d’ordonnance, les médicaments en vente libre et les produits naturels ou à base d’herbes médicinales.

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec JAKAVI :**

- médicaments servant à traiter des infections fongiques, bactériennes ou virales (comme l'infection par le VIH ou le sida), dont les suivants : fluconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole; érythromycine, rifampicine, clarithromycine et télichromycine; atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir;
- médicaments qui agissent sur le cœur ou la tension artérielle, comme les glucosides digitaliques, la cimétidine (contre les brûlures d'estomac) et les antiarythmiques (contre les battements cardiaques anormaux);
- médicaments servant à traiter la démence, comme la rivastigmine et le donépézil;
- médicaments servant à traiter la sclérose en plaques comme le fingolimod et le siponimod.

### **Comment prendre JAKAVI :**

- Prenez JAKAVI exactement comme le médecin vous a dit de le faire. Ne dépassez pas la dose de JAKAVI qu'il vous a recommandée.
- Prenez JAKAVI deux fois par jour, à peu près au même moment de la journée.
  - Si vous êtes traité par hémodialyse : ne prenez qu'une seule dose de JAKAVI après chaque séance d'hémodialyse. Votre médecin vous dira quelle dose prendre.
- Prenez JAKAVI avec ou sans aliments. Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Vous NE devez PAS couper, casser, dissoudre ou mâcher les comprimés.
- Continuez de prendre JAKAVI aussi longtemps que le médecin vous dira de le faire. Le traitement par JAKAVI est de longue durée. Votre médecin évaluera régulièrement votre état pour vérifier que le traitement est toujours efficace.

**Dose habituelle :** Votre médecin vous dira quelle dose de JAKAVI prendre, après avoir considéré les points suivants :

- le nombre de globules et de plaquettes dans votre sang,
- la présence de problèmes aux reins ou au foie, ou de tuberculose, et
- les autres médicaments que vous prenez.

Dose de départ habituelle :

- Patients atteints de myélofibrose : de 5 à 20 mg pris par la bouche deux fois par jour
- Patients atteints de polycythémie vraie : de 5 à 10 mg pris par la bouche deux fois par jour
- Patients ayant une GVH aiguë : 5 mg pris par la bouche deux fois par jour
- Patients ayant une GVH chronique : 10 mg pris par la bouche deux fois par jour

Vous pourriez recevoir une dose de départ plus faible si vous avez des problèmes aux reins ou au foie ou si vous prenez certains médicaments. De plus, votre professionnel de la santé pourrait modifier la dose en cours de traitement, suspendre le traitement ou y mettre fin

définitivement, si vous avez certains effets secondaires ou que vous ne répondez pas au traitement. Si vous êtes atteint de myélofibrose ou de polycythémie vraie, il pourrait augmenter la dose pour améliorer votre réponse au traitement. En cas de myélofibrose et de polycythémie vraie, la plus forte dose que vous pourriez recevoir est de 25 mg par jour. En cas de GVH aiguë ou chronique, la plus forte dose que vous pourriez recevoir est de 20 mg par jour.

N'arrêtez pas de prendre JAKAVI et ne modifiez pas la dose de JAKAVI sans en parler d'abord avec votre médecin. Si on vous a prescrit JAKAVI pour traiter une myélofibrose et que vous cessez de prendre ce médicament, vos symptômes risquent de réapparaître.

Si on vous a prescrit JAKAVI pour traiter une GVH et que vous répondez au traitement, vous pourriez peut-être mettre fin au traitement, ce qui se ferait alors lentement, sur plusieurs mois, et serait supervisé par votre médecin.

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de JAKAVI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Ne prenez pas une double dose de JAKAVI pour compenser votre oubli. Si vous oubliez une dose de JAKAVI, prenez tout simplement votre prochaine dose à l'heure habituelle.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à JAKAVI?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez JAKAVI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Étourdissements
- Ecchymoses (bleus)
- Mal de tête
- Gain de poids
- Flatulences (gaz intestinaux)
- Diarrhée
- Nausées
- Constipation
- Spasmes musculaires
- Tintements d'oreilles

- Mal de dos
- Engourdissements
- Anxiété
- Toux, douleur dans la bouche et/ou la gorge
- Saignements de nez
- Haute pression (hypertension), pouvant également causer des étourdissements et des maux de tête
- Infection par le virus BK (fièvre, douleur, rougeur et/ou difficulté à respirer)
- Fièvre

Pendant l'emploi de JAKAVI, il se peut que les résultats de vos analyses sanguines soient anormaux. Vous subirez des analyses sanguines pendant votre traitement. Elles permettront d'évaluer les effets de JAKAVI sur votre sang, vos muscles, vos reins et votre foie.

**Si vous présentez une forme grave de l'un de ces effets secondaires, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.**

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Infection des voies urinaires :</b> envie fréquente d'uriner, douleur en urinant, présence de sang dans l'urine		√	
<b>Anémie</b> (nombre de globules rouges anormalement bas) : fatigue, essoufflement, pâleur de la peau		√	
<b>Neutropénie</b> (nombre de globules blancs anormalement bas) : infections fréquentes, fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcères dans la bouche causés par une infection		√	
<b>Thrombocytopénie</b> (nombre de plaquettes anormalement bas) : saignements spontanés ou bleus		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Zona</b> : éruption cutanée douloureuse, accompagnée de cloques		√	
<b>Pneumonie</b> (infection des poumons) : fièvre, toux, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante, douleur à la poitrine pendant la respiration		√	
<b>Infection à cytomégalovirus</b> : fièvre, douleur, rougeur et/ou difficulté à respirer		√	
<b>Septicémie et choc septique</b> (infection du sang) : battements cardiaques rapides, fièvre, confusion et respiration rapide (signes d'une grave inflammation généralisée due à une infection)			√
<b>Pancytopénie</b> (nombre anormalement bas de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes) : pâleur de la peau, fatigue, pouls rapide, essoufflement, fièvre, frissons, toux, mal de gorge, bleus, saignements		√	
<b>COURANT</b>			
<b>Hémorragie cérébrale</b> (saignement dans le cerveau) : altération soudaine de la conscience, maux de tête tenaces, engourdissement, picotements, faiblesse ou paralysie			√
<b>Hémorragie digestive</b> (saignement dans l'estomac ou les intestins) : selles noires ou sanguinolentes, ou vomissements sanguinolents			√
<b>Problème cardiaque</b> : pouls lent, douleur à la poitrine,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
étourdissements, vertiges, évanouissements			
<b>Palpitations</b> : battements de cœur très rapides et perceptibles, parfois inégaux		√	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Tuberculose</b> (infection touchant surtout les poumons et pouvant être grave) : toux chronique avec crachats teintés de sang, fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Leucoencéphalopathie multifocale progressive</b> (infection rare du cerveau) : confusion ou difficulté à réfléchir, perte d'équilibre ou difficulté à marcher, maladresse, difficulté à parler, diminution de la force ou faiblesse sur un côté du corps, vision brouillée et/ou perte de la vue			√
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (présence d'un caillot de sang dans une veine profonde de la jambe ou du bras) : enflure, douleur, jambe ou bras chaud au toucher et rouge		√	
<b>Embolie pulmonaire</b> (présence d'un caillot de sang dans les poumons) : douleur à la poitrine qu'une inspiration profonde peut accentuer, toux, toux avec crachats teintés de sang, essoufflement		√	
<b>Hépatite B</b> (infection du foie causée par le virus de l'hépatite B [VHB]) : fièvre, fatigue, perte de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales			
<b>Infection à virus JC</b> (John Cunningham; infection virale touchant surtout le cerveau et pouvant être grave) : faiblesse, difficulté à réfléchir, confusion, difficulté à marcher		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

- JAKAVI ne doit pas être utilisé après la date de péremption qui figure sur sa boîte.
- Conserver à une température située entre 15 et 25 °C.
- Conserver dans son emballage d'origine.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Veillez respecter les règlements et les exigences de votre localité pour vous débarrasser des médicaments inutilisés.

**Pour en savoir davantage au sujet de JAKAVI :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.novartis.ca](http://www.novartis.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Ce dépliant a été préparé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 28 avril 2023

<sup>Pr</sup>JAKAVI<sup>MD</sup> (ruxolitinib) est une marque déposée.