

Résumé du rapport de synthèse N°1

Accès Précoce JAKAVI (ruxolitinib)

5 ou 10 mg, comprimé

Période du 31/05/2022 au 03/10/2022

INTRODUCTION

Le 31 mars 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'Accès Précoce pré-autorisation de mise sur le marché (pré-AMM ou AP1) pour le médicament Jakavi® (ruxolitinib) 5 mg, comprimé dans l'indication : traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 31 mai 2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) communautaire en Europe le 29 avril 2022. L'AP1 s'est donc poursuivi, à compter du 22 août 2022, par un accès précoce post-autorisation de mise sur le marché (post-AMM ou AP2) dont l'indication ainsi que les modalités de recueil de données sont restées identiques. Les seuls changements ont été l'ajout de la présentation Jakavi® 10 mg (ruxolitinib), comprimé et la transition vers un conditionnement conforme à l'AMM.

DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'AP

1.1. Caractéristiques des patients/prescripteurs

1.1.1. Suivi des patients

Depuis le 31 mai 2022, 31 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement par Jakavi® (ruxolitinib) dans le cadre de l'Accès Précoce. Parmi eux, 30 patients (20 atteints de GvHD aiguë et 10 atteints d'une GvHD chronique) remplissaient tous les critères d'utilisation du médicament et ont été inclus dans l'AP. En revanche, 1 patient n'a pas pu être inclus car il ne correspondait pas à l'indication de l'AP. Parmi les 30 patients inclus, tous ont été exposés au traitement. Deux patients (6,7%), dont un atteint de GvHD aiguë et un atteint de GvHD chronique, avaient commencé le traitement avant le démarrage de l'AP.

Données recueillies et données manquantes

A la date de Data Lock Point (DLP, date butoir de fin de période du rapport, le 03 octobre 2022), 18 fiches d'initiation avaient été reçues sur les 30 attendues (60%) avec une répartition similaire entre GvHD aiguë et chronique. Seuls 8 patients atteints de GvHD aiguë avaient au moins une fiche de suivi

complétée (40%), 6 avaient une fiche S1, 6 une fiche S2 et 4 une fiche S3, ce nombre diminuant ensuite pour les visites mensuelles. Pour les patients atteints de GvHD chronique, aucune fiche de suivi (0/14 attendues) n'avait été reçue au moment du DLP ni aucun questionnaire de qualité de vie (0/10 attendus). A noter que des relances mensuelles ont été mises en place pour maximiser la collecte de données.

Parmi les fiches reçues, les données complétées étaient relativement exhaustives avec des taux de données manquantes très faibles (entre 0 et 11% selon les paramètres).

Durée d'exposition au traitement

La durée d'exposition au traitement à la date du DLP était de 1,7 mois en médiane et variait de 0,2 mois à 82,4 mois. A noter que cette durée exceptionnelle de 82,4 mois correspond à un patient ayant initié le traitement par Jakavi® en novembre 2015 dans le cadre d'une GvHD chronique cortico-résistante diagnostiquée en 2013, avant le début de l'AP et ayant poursuivi le traitement en continu depuis lors, jusqu'à être inclus dans l'AP en août 2022.

Interruptions temporaires/modifications/arrêts de traitement

Sur la période du rapport, 4 patients ont eu 6 modifications de posologie et 2 arrêts définitifs déclarés.

Deux patients ont eu les modifications de posologie suivantes : une diminution de 20mg/jour à 10mg/jour pour un patient après 7 jours de traitement pour un motif non relié au traitement et une augmentation temporaire de posologie de 20mg/jour à 50mg/jour pour un effet thérapeutique jugé non satisfaisant mais qui a finalement été à nouveau diminuée à 20mg/jour après 6 jours (cette diminution n'apparaît pas dans le listing mais a été notifiée dans la fiche de suivi suivante).

Un autre patient a initié le traitement par Jakavi® en juillet 2022 à la posologie de 20mg/jour pendant 9 jours puis le médecin a entamé une décroissance avec 10mg/jour pendant 6 jours et 5mg/jour pendant 6 jours avant de reprendre la corticothérapie seule après 21 jours sous Jakavi®. Ce patient avait reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en mai 2022 et avait reçu le diagnostic de GvHD aiguë cortico-résistante en juillet 2022.

Le dernier patient a été traité par Jakavi® à posologie réduite (10mg/jour) pendant les 9 premiers jours puis à 20mg/jour pendant 7 jours et enfin à 15mg/jour pendant 11 jours avant de décéder d'une défaillance neurologique dans un contexte de multiples complications post-allogreffe, après 27 jours de traitement. Ce patient avait reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en mai 2022 et sa GvHD aiguë cortico-résistance avait été diagnostiquée en juin 2022, suite à quoi il avait initié le Jakavi® dans le cadre de l'AP.

En dehors de ces deux arrêts définitifs reportés, aucune interruption temporaire de traitement n'a été relevée sur la période du rapport.

1.1.2. Caractéristiques générales des patients

Patients atteints de GvHD aiguë (N = 20)

Au moment de leur inclusion dans l'AP, les patients atteints de GvHD aiguë avaient un âge médian de 59,3 ans [min 16,6 ans – max 75,2 ans] avec un adolescent de 16,6 ans et 19 adultes. Ils étaient de sexe masculin pour un peu plus de la moitié d'entre eux (60%). Les adultes avaient un poids médian de 67 kg [min 43 kg – max 94 kg]. Le seul patient adolescent pesait 40 kg.

Patients atteints de GvHD chronique (N = 10)

Les patients atteints de GvHD chronique étaient tous adultes et avaient un âge médian de 57,0 ans [min 21,5 ans – max 74,1 ans]. Ils étaient majoritairement de sexe masculin (80%) et avaient un poids médian de 68,5 kg [min 42 kg – max 100 kg].

1.1.3. Caractéristiques de la maladie

Patients atteints de GvHD aiguë (N = 20)

L'âge médian à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques était de 59 ans [min 16 ans – max 75 ans] chez les patients atteints de GvHD aiguë. Le délai médian entre la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et le diagnostic initial de GvHD cortico-résistante était de 2 mois [min 0 mois – max 11 mois]. Le délai entre le diagnostic initial de GvHD cortico-résistante et la demande d'accès au traitement était très court avec un délai médian de 1,5 jours [min 0 jour – max 66 jours].

Comme prévu par l'indication de l'AP, aucun patient atteint de GvHD aiguë de stade 0 ou 1 n'a été inclus. Les patients inclus étaient répartis entre le stade 2 pour 30% d'entre eux, le stade 3 pour 40% d'entre eux et le stade 4 pour 30% d'entre eux (Harris AC, 2016 Jan). Les patients inclus ne présentaient pas de GvHD chronique concomitante.

Patients atteints de GvHD chronique (N = 10)

L'âge médian à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques était de 56,2 ans [min 21 ans – max 73 ans] chez les patients atteints de GvHD chronique. Le délai médian entre la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et le diagnostic initial de GvHD cortico-résistante était plus long que dans le cadre de la GvHD aiguë. Il était de 9,5 mois [min 6 mois – max 61 mois]. Le délai entre le diagnostic initial de GvHD cortico-résistante et la demande d'accès au traitement était très court avec un délai médian de 52,5 jours [min 0 jour – max 3458 jours]. A noter que ce délai exceptionnel de 3458 jours correspond au patient précédemment mentionné dont la GvHD cortico-résistante a été diagnostiquée en 2013, bien avant le début de l'AP et la mise à disposition du traitement par Jakavi®.

Comme prévu par l'indication de l'AP, aucun patient atteint de GvHD chronique légère selon la classification du consensus NIH (Jagasia MH, 2015 Mar) n'a été inclus. Les patients inclus étaient répartis pour moitié entre le grade modéré et le grade sévère. Les patients inclus ne présentaient pas de GvHD aiguë concomitante.

1.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

A la date de DLP, 22 médecins répartis dans 12 centres hospitaliers (10 CHU et 2 CLCC) ont inclus au moins un patient. Ils étaient en grande majorité (21/22, 95,5%) spécialistes en hématologie et l'un d'entre eux était « compétent en maladies du sang ». La répartition des patients au sein des centres était très hétérogène puisque 50% des centres (6/12) n'ont inclus qu'un seul patient mais un centre (Institut Paoli Calmettes, Marseille) a inclus à lui seul 9 patients, soit près d'un tiers de la cohorte. Chaque médecin a inclus entre 1 et 3 patients avec 15 médecins (68,2%) ayant inclus un seul patient, 6 médecins (27,3%) ayant inclus 2 patients et un seul médecin (4,5%) ayant inclus 3 patients.

Ces médecins provenaient principalement de la région Ile-de-France (6 médecins, 27,2%) et de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (6 médecins également).

Au total, il n'a pas été observé d'écart entre la population incluse dans l'AP et les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD.

1.2. Conditions d'utilisation du médicament

Lors de la demande d'accès, la posologie envisagée était de 20mg/jour (2x10mg, posologie recommandée dans le PUT-RD) pour 87% des patients (Table 1) et pour 4 d'entre eux (13%), la posologie initiale était réduite à 10mg/jour.

A l'initiation, parmi les données disponibles (16/30), ce sont 69% des patients qui ont effectivement initié le traitement à la posologie de 20mg/jour et 31% des patients (5 d'entre eux) qui ont initié le traitement à une dose réduite de 10mg/jour (Table 1).

Table 1 : Traitement par Jakavi® (ruxolitinib) : posologie

		Patient avec GvHD aiguë N = 20	Patient avec GvHD chronique N = 10	Total N = 30
Posologie envisagée à la demande d'accès (mg/jour)	N	20	10	30
	10	2 (10%)	2 (20%)	4 (13%)
	20	18 (90%)	8 (80%)	26 (87%)
Posologie à l'initiation (mg/j) (pour tous les patients exposés)	N	10	6	16
	Données manquantes	2	0	2
	10	3 (30%)	2 (33%)	5 (31%)
	20	7 (70%)	4 (67%)	11 (69%)

Source : adapté à partir des Tables 3.3 et 4.2 - TFL V1.0 du 07/12/2022.

En conclusion, les conditions d'utilisation du Jakavi® (ruxolitinib) sont celles prévues dans le RCP du produit, annexé au PUT-RD de l'AP (et disponible en Annexe 3 du rapport). En effet, la majorité des patients suit la dose recommandée à 20 mg/jour et seulement 5 patients ont initié le traitement à une dose réduite de 10mg/jour. Au cours du traitement, seuls 4 patients ont eu une ou des modifications de dose : deux augmentations temporaires pour suspicion d'inefficacité du traitement et deux diminutions pour des raisons non liées au traitement.

1.3. Données d'efficacité (suivi)

Selon le PUT-RD de l'AP, des données de suivi sont attendues toutes les semaines pendant le premier mois puis tous les mois pour les patients atteints de GvHD aiguë et seulement de façon mensuelle pour les patients atteints de GvHD chronique.

Depuis le début de l'AP, 21 fiches de suivi ont été réceptionnées pour 8 patients (tous atteints de GvHD aiguë, aucune fiche de suivi n'a été reçue pour les patients atteints de GvHD chronique, ni aucun questionnaire de qualité de vie).

Parmi les 8 patients atteints de GvHD aiguë pour lesquels des données de suivi étaient disponibles, la réponse au traitement par Jakavi® semble rapide avec 6 réponses partielles (100%) (stabilisation ou amélioration des manifestations cliniques) dès la première semaine puis 4 réponses partielles (67%) et 2 réponses totales (33%) (disparition des manifestations cliniques) dès la semaine 2. A la semaine 3, sur les 4 patients pour lesquels une donnée est disponible, 2 présentent une réponse totale (50%)

et 2 présentent une réponse partielle (50%). Aucun patient ne présente d'aggravation des manifestations cliniques dans les premières semaines.

Concernant le suivi mensuel, à un mois de suivi aucune donnée n'a été recueillie. A deux mois, un patient présentait une amélioration de ses manifestations cliniques et un une aggravation. Au mois 3, seulement un patient présentait une aggravation et au mois 4, un patient présentait une amélioration des manifestations cliniques. Au mois 5, les données étaient disponibles pour un patient (car il avait initié le traitement avant le début de l'AP) et celui-ci présentait une amélioration de ses manifestations cliniques (Table 6.1.2 en Annexe 10 du rapport).

Table 2 : Evolution des manifestations cliniques des patients atteints de GvHD aiguë avec suivi

		Semaine 1 N = 6	Semaine 2 N = 6	Semaine 3 N = 4
Evaluation des manifestations cliniques	N	6	6	4
	Données manquantes	0 (0%) [0;0]	0 (0%) [0;0]	0 (0%) [0;0]
	Amélioration des manifestations cliniques	4 (67%) [28.95;104.39]	3 (50%) [9.99;90.01]	2 (50%) [1.00;99.00]
	Stabilisation des manifestations cliniques	2 (33%) [0.00;71.05]	1 (17%) [0.00;46.49]	0 (0%) [0;0]
	Disparition des manifestations cliniques	0 (0%) [0;0]	2 (33%) [0.00;71.05]	2 (50%) [1.00;99.00]
	Aggravation des manifestations cliniques	0 (0%) [0;0]	0 (0%) [0;0]	0 (0%) [0;0]
Evaluation des manifestations cliniques	N	6	6	4
	Données manquantes	0 (0%) [0;0]	0 (0%) [0;0]	0 (0%) [0;0]
	Réponse partielle	6 (100%) [100.00;100.00]	4 (67%) [28.95;104.39]	2 (50%) [1.00;99.00]
	Réponse totale	0 (0%) [0;0]	2 (33%) [0.00;71.05]	2 (50%) [1.00;99.00]

Note : Une amélioration ou une stabilisation des manifestations cliniques correspondront à une « réponse partielle », et une disparition correspondra à une « réponse totale ».

Source : adapté à partir de la Table 6.1.1 - TFL V1.0 du 07/12/2022.

Au total parmi les 8 patients atteints de GvHD aiguë avec des données de suivi sous Jakavi®, tous ont répondu au traitement. La meilleure réponse a été une stabilisation des manifestations cliniques pour 25% d'entre eux (2 patients), une amélioration des manifestations cliniques pour 50% d'entre eux (4 patients) et une disparition pour 25% d'entre eux (2 patients). Le délai médian d'obtention de cette meilleure réponse était de 14,5 jours [min 7 jours - max 153 jours]. La durée médiane de cette réponse est à considérer avec précaution à cause du faible recul au moment de l'écriture de ce rapport (seulement 4 mois entre le début effectif de l'AP et la date de DLP) mais elle était de 1,7 mois [min 0,9 mois – max 3,4 mois] (Table 3).

Pour rappel, aucun patient atteint de GvHD chronique n'avait de fiche de suivi ni de questionnaire de qualité de vie complété au moment du DLP, ne permettant pas d'analyse.

Table 3 : Evaluation de la réponse au traitement des patients atteints de GvHD aiguë avec données de suivi

		Total N = 30
Nombre de patients avec au moins une réponse		8
Meilleure réponse au traitement depuis l'inclusion	N	8
	Disparition	2 (25%) [0.00;55.01]
	Stabilisation	2 (25%) [0.00;55.01]
	Amélioration	4 (50%) [15.35;84.65]
	Aggravation	0 (0%) [0;0]
Délai d'obtention de la meilleure réponse au cours du suivi (jours) N		8
	Moyenne ± ET	32.00 ± 49.23
	IC (95%)	[0.00 ; 73.16]
	Médiane	14.50
	Q1 ; Q3	11.00 ; 22.50
	Min ; Max	7.0 ; 153.0
Durée de la meilleure réponse (mois) N		8
	Moyenne ± ET	1.90 ± 0.79
	IC (95%)	[1.24 ; 2.56]
	Médiane	1.66
	Q1 ; Q3	1.48 ; 2.35
	Min ; Max	0.9 ; 3.4

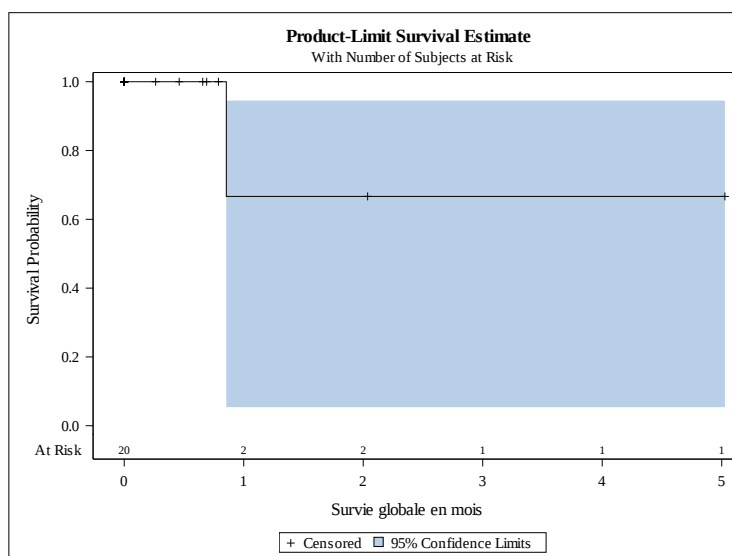
Note : La durée de la meilleure réponse est une variable dérivée définie en mois selon la formule suivante : Durée de la meilleure réponse = [min (Date de cut-off, Date de visite (à la première visite pour laquelle la réponse n'est plus la meilleure réponse)) – Date de la visite (à la première visite pour laquelle la meilleure réponse a été obtenue)]/365.25*12

Source : adapté à partir de la Table 6.1.3 - TFL V1.0 du 07/12/2022.

Données de mortalité

A la date du DLP, un patient était décédé au cours de l'AP : cette patiente de 55 ans a été traitée par Jakavi® à posologie réduite (10mg/jour) pendant les 9 premiers jours puis à 20mg/jour pendant 7 jours et enfin à 15mg/jour pendant 11 jours avant de décéder d'une défaillance neurologique dans un contexte de multiples complications post-allogreffe, après 27 jours de traitement (cas PV NVSC2022FR163984). Cette patiente avait reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en mai 2022 et sa GvHD aiguë cortico-résistance avait été diagnostiquée en juin 2022, suite à quoi elle avait initié le Jakavi® dans le cadre de l'AP. Pour le médecin, ce décès n'était pas relié au traitement par Jakavi®.

Figure 1 : Courbe de survie des patients atteints de GvHD aiguë



Source : adapté à partir de la Figure 6.1.7.1 - TFL V1.0 du 07/12/2022.

La Figure 1 représente la courbe de survie des patients atteints de GvHD aiguë traités par Jakavi® dans le cadre de l'AP. Cette analyse est à considérer avec précaution du fait du faible nombre de données de suivi ainsi que du recul limité pour les patients au moment du cut-off. En l'absence de données de suivi pour les patients atteints de GvHD chronique, cette courbe n'est pas disponible pour ces patients.

1.4. Données de qualité de vie

Pour les patients atteints de GvHD chronique, aucun questionnaire de qualité de vie (0/10 attendus) n'avait été reçu au moment du DLP. A noter que des relances mensuelles ont été mises en place pour maximiser la collecte de données.

1.5. Données nationales de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de pharmacovigilance (PV) déclarés par les professionnels de santé à Novartis ainsi que les cas déclarés aux CRPV sur la période du 31 mai 2022 au 03 octobre 2022 et jugés compatibles avec l'AP Novartis.

Sur cette période, 2 cas graves, dont 1 d'évolution fatale ont été notifiés à Novartis ou aux CRPV. Ces 2 cas, correspondant à 3 effets indésirables (EI), sont survenus chez 2 patients (6,7% des 30 patients exposés au cours de l'AP).

Les 3 EI étaient inattendus (le document de référence considéré étant le Core Data Sheet, en Annexe du rapport) : une infection au virus BK et une cystite hémorragique (correspondant à un même cas PV) et une agranulocytose. Bien que listée dans le Core Data Sheet et le RCP de l'AP, l'infection à virus BK a été considérée inattendue car associée à une cystite hémorragique.

Un des 2 cas PV a eu une évolution fatale mais les événements ayant entraîné le décès n'ont pas été considérés reliés au Jakavi® par le notificateur (défaillance neurologique dans le cadre de complications multiples d'une transplantation de cellules souches).

Aucun effet indésirable n'a conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement et aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé au cours

de l'AP. Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié chez les patients analysés dans cet AP. Aucune situation particulière avec ou sans EI n'a été rapportée.

CONCLUSION

Sur la période du 31 mai 2022 au 03 octobre 2022, 30 patients dont 20 atteints de GvHD aiguë et 10 atteints de GvHD chronique ont été inclus dans l'AP Jakavi® (ruxolitinib) et exposés au traitement. Les patients exposés avaient un âge médian de 59,3 ans, un seul patient était adolescent et les 29 autres adultes. Il faut noter que deux patients avaient initié le traitement par Jakavi® avant le début de l'AP (un patient atteint de GvHD chronique et un de GvHD aiguë), dont un depuis 2015.

Les données au moment de l'inclusion dans l'AP décrivent la sévérité de la maladie à l'initiation du traitement par Jakavi® (ruxolitinib). A l'initiation, les patients atteints de GvHD aiguë présentaient des manifestations de stade 2 (30% d'entre eux), de stade 3 (40% d'entre eux) ou de stade 4 (30% d'entre eux) selon la classification de Harris (Harris AC, 2016 Jan). Les patients atteints de GvHD chronique présentaient des manifestations modérées pour la moitié d'entre eux et des manifestations sévères pour l'autre moitié, selon la classification Consensus NIH (Jagasia MH, 2015 Mar).

A la date du DLP, les patients avaient une durée d'exposition au Jakavi® (ruxolitinib) médiane de 1,74 mois. Au total, 6 patients avaient une durée d'exposition inférieure à 1 mois (20%), 18 patients entre 1 et 3 mois (60%), 5 patients entre 3 et 6 mois (16,7%) et 1 patient plus de 12 mois. Ce patient correspond à celui qui a été traité depuis 2015 sans interruption dans le cadre de sa GvHD chronique.

Les premières données de suivi disponibles, concernant 8 patients atteints de GvHD aiguë, montrent des réponses avec un délai médian avant la meilleure réponse de 14,5 jours et des réponses positives avec 2 patients dont les symptômes s'étaient stabilisés (25%), 4 patients présentant une amélioration (50%) et 2 patients présentant une disparition totale des symptômes (25%).

Aucune fiche de suivi ni aucun questionnaire de qualité de vie n'a été collecté pour les patients atteints de GvHD chronique. Plusieurs e-mails explicatifs ont été mis en place pour favoriser ce recueil de données : un e-mail initial à l'inclusion du patient explicitant les modalités de suivi ainsi que des relances mensuelles récapitulant les fiches attendues. Des contacts téléphoniques ont également été mis en place auprès des professionnels de santé.

Sur la période du rapport, 2 cas de pharmacovigilance graves concernant 2 patients ont été rapportés, correspondant à 3 effets indésirables.

Seuls 2 patients sur les 30 (6,7%) ont arrêté le traitement au cours de l'AP : une patiente est décédée de complications post-allogreffe et un autre patient a arrêté le traitement au cours de l'AP, après une phase de décroissance, pour poursuite de la corticothérapie seule.

Les données de sécurité recueillies au cours de cet AP sont cohérentes avec le profil de tolérance connu de Jakavi® (ruxolitinib) décrit dans le RCP.

Les données collectées dans le cadre de l'AP ne modifient pas la balance bénéfice-risque de Jakavi® (ruxolitinib) et le profil de tolérance connu, décrit dans le RCP. Novartis Pharma S.A.S., exploitant de la spécialité pharmaceutique Jakavi® (ruxolitinib), poursuit la surveillance active de ce médicament.