

Résumé du rapport de synthèse N°3 (final)

Accès Précoce JAKAVI (ruxolitinib)

5 mg et 10 mg, comprimé

Période du 03/06/2023 au 14/02/2024

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.

Le 14 février 2024, l'extension de prise en charge du Jakavi® dans le cadre de cette indication a été officiellement publiée au Journal officiel, entraînant la fin de l'Accès Précoce.

DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'AP

1.1. Caractéristiques des patients/prescripteurs

1.1.1. Suivi des patients

Période (du 03/06/2023 au 14/02/2024)

Sur la période considérée, 53 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'Accès Précoce. Parmi eux, 51 patients (34 atteints de GvHD aiguë et 17 atteints d'une GvHD chronique) ont été inclus dans l'AP.

Sur la période considérée, 49 nouveaux patients ont été exposés au traitement (33 patients atteints de GvHD aiguë et 16 atteints de GvHD chronique). A noter qu'un patient est inclus lorsqu'une autorisation d'Accès Précoce lui est accordée, et exposé lorsqu'il est inclus dans l'Accès Précoce et qu'il a reçu au moins une administration de Jakavi®. On considère qu'un patient a reçu le traitement à partir de l'envoi de la première commande.

Durée d'exposition au traitement

Parmi les 33 nouveaux patients atteints de GvHD aiguë exposés sur la période, la durée médiane d'exposition au traitement sur la période du rapport était de 2,76 mois avec une durée minimale de 0,1 mois et une durée maximale de 8,6 mois. Chez les 16 nouveaux patients atteints de GvHD chronique exposés sur la période, la durée médiane d'exposition au traitement sur la période du rapport était de 2,56 mois avec une durée minimale de 0,4 mois et une durée maximale de 14,7 mois (1 donnée manquante).

Parmi ces 49 nouveaux patients exposés sur la période, 38 (77,6%) étaient toujours sous traitement à la date de fin de l'AP. Les 11 patients restants (8 atteints de GvHD aiguë et 3 atteints de GvHD chronique) ont arrêté le traitement après une durée médiane de 2,1 mois.

Cumul

En cumulé, depuis le 31 mai 2022, 127 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement par Jakavi® (ruxolitinib) dans le cadre de l'AP. Parmi eux, 123 patients (80 atteints de GvHD aiguë et 43 d'une GvHD chronique) ont été inclus. Quatre patients n'ont pas été inclus car ils ne correspondaient pas à l'indication de l'AP.

Parmi les 123 patients inclus, 114 (92,7%) ont été exposés au traitement c'est-à-dire que pour les 9 patients restants aucune commande n'a été reçue à la date du cut-off. Cinq patients (4,1%), dont un atteint de GvHD aiguë et quatre atteints de GvHD chronique, avaient commencé le traitement avant le démarrage de l'AP ou avant leur inclusion.

Données recueillies et données manquantes

Concernant la répartition des fiches de recueil de données, au cumulé, une fiche de demande d'accès a été reçue pour tous les patients, soit 123 fiches de demandes d'accès. Sur les 123 fiches d'initiation attendues, 107 ont été reçues (87%). Pour les patients atteints de GvHD aiguë pour qui un suivi initial rapproché était attendu, les pourcentages varient entre 39,7% pour la fiche S1 et 48,1% pour la fiche S3. Pour tous les patients confondus, environ 60% des fiches de suivi M1 et M2 ont été reçues puis environ 40% de fiches M3 et M4 et ce pourcentage diminue ensuite progressivement. Par ailleurs 44 fiches d'arrêt ont été reçues (35,8% des patients). Au total 95 patients ont au moins une fiche de suivi ou une fiche d'arrêt complétée (77,2%). Des relances automatiques hebdomadaires par email auprès des médecins prescripteurs ainsi que des relances manuelles à chaque commande ont été mises en place pour maximiser la collecte de données. Concernant les questionnaires de qualité de vie, 3 questionnaires ont été réceptionnés sur toute la durée de l'AP (sur 396 attendus soit 0,8%).

Durée d'exposition au traitement

Au cumulé, parmi les 114 patients exposés depuis le début de l'AP, la durée médiane d'exposition au traitement à la date de fin de l'AP était de 6,54 mois avec une durée minimale de 0,1 mois et une durée maximale de 98,8 mois soit 8 ans et 3 mois. A noter que cette durée exceptionnelle de 98,8 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.

A la date de fin de l'AP, 70 patients sur les 114 exposés (61,4%) étaient toujours sous traitement (pas de fiche d'arrêt de traitement complétée). Les 44 patients ayant arrêté le traitement étaient majoritairement atteints de GvHD aiguë (32 patients) et leur durée médiane d'exposition au traitement était de 3,91 mois (avec une durée minimale de 0,1 mois et une durée maximale de 20,3 mois).

Arrêts de traitement

Parmi les 44 patients ayant arrêté le traitement depuis le début de l'AP, 32 étaient atteints de GvHD aiguë et 12 de GvHD chronique. Sur la fiche d'arrêt de traitement, plusieurs motifs d'arrêt pouvaient être indiqués. Pour 17 patients (38,6%), l'arrêt était dû à un décès, lié à la progression de la maladie pour 13 patients et à d'autres motifs pour les 4 patients restants (choc septique, altération de l'état général et choc septique, maladie veino-occlusive et défaillance neurologique dans un contexte de multiples complications post-allogreffe). Pour 8 patients (18,2%) il s'agissait d'une fin de traitement telle que définie dans le RCP. Pour 6 patients (13,6%) il s'agissait d'un effet thérapeutique non satisfaisant. Pour 3 patients (6,8%), il s'agissait d'une progression de la maladie et enfin pour 1 patient il s'agissait d'un EI suspecté d'être lié au traitement et pour un autre il s'agissait du souhait du patient. Enfin, 11 patients avaient d'autres raisons (25%) : réponse complète, efficacité insuffisante ou pas de motif précisé.

Interruptions temporaires/modifications de traitement

Parmi les 114 patients exposés au cumulé sur la période de l'AP, 51 patients ont eu au moins une modification de dose depuis l'initiation du traitement : 13 patients ont eu au moins une augmentation de dose pour effet thérapeutique non satisfaisant (3 d'entre eux) et/ou pour une autre raison non liée au traitement (11 d'entre eux). A l'inverse, 38 patients ont eu au moins une réduction de posologie, 11 (28,9%) dues à l'apparition d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement, 2 (5,3%) dues à un effet thérapeutique non satisfaisant et 29 (76,3%) dues à d'autres raisons non liées au traitement. Enfin, 26 patients ont eu au moins une interruption temporaire du traitement. A noter que toutes ces modifications de dose étaient conformes au RCP avec des posologies comprises entre 5 et 50 mg par jour à l'exception de 2 patients pour lesquels une posologie temporaire de 2,5mg a été indiquée par le médecin (après contact du centre la posologie réelle était de 5 mg un jour sur deux, les comprimés n'étant pas sécables). Un rappel des informations du RCP ainsi qu'une déclaration à la pharmacovigilance ont été effectués dans les deux cas.

1.1.2. Caractéristiques générales des patients

Cumul

Patients atteints de GvHD aiguë (N = 75)

En cumulé, l'âge médian des patients atteints de GvHD aiguë exposés sur la période de l'Accès Précoce était de 56,17 ans [min 13,4 ans – max 75,2 ans] avec 5 adolescents âgés de 13 à 16 ans et 70 adultes. Ils étaient de sexe masculin pour environ deux tiers d'entre eux (61,3%). Les patients adultes avaient un poids médian de 68 kg [min 40 kg – max 101 kg] et les adolescents de 55 kg [min 34 kg – max 68 kg].

Patients atteints de GvHD chronique (N = 39)

En cumulé, les patients atteints de GvHD chronique exposés sur la période de l'Accès Précoce étaient tous adultes et avaient un âge médian de 62,42 ans [min 21,5 ans – max 78,3 ans]. Ils étaient de sexe masculin pour les deux tiers d'entre eux (66,7%) et avaient un poids médian de 66 kg [min 42 kg – max 100 kg].

1.1.3. Caractéristiques de la maladie

Cumul

Patients atteints de GvHD aiguë (N=75)

L'âge médian à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques des patients atteints de GvHD aiguë exposés était de 56,1 ans [min 13,2 ans – max 75,1 ans]. Le délai médian entre la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et le diagnostic initial de GvHD cortico-résistante était de 3 mois [min 0 mois – max 22 mois]. Le délai médian entre le diagnostic initial de GvHD cortico-résistante et la demande d'accès au traitement était de 0 jour [min 0 jour – max 183 jours]. A noter que ce délai était très court dans la majorité des cas car dans cette indication il est important de ne pas retarder la mise en place du traitement mais dans un cas, la demande d'accès a eu lieu 6 mois après le diagnostic, il n'a pas été possible d'obtenir des informations supplémentaires.

Comme prévu par l'indication de l'Accès Précoce, 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 36% d'entre eux, le stade 3 pour 44% d'entre eux et le stade 4 pour 20% d'entre eux (Harris AC, 2016 Jan). Les patients inclus ne présentaient pas de GvHD aigue et chronique concomitante à la demande d'accès au traitement.

Patients atteints de GvHD chronique (N=39)

L'âge médian à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques des patients atteints de GvHD chronique exposés était de 60,8 ans [min 20,6 ans – max 77,3 ans]. 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 13 mois [min 4 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 0 jour [min 0 jour – max 3 470 jours]. A noter que ce délai exceptionnel de 3470 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'Accès Précoce, 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 entre le grade modéré pour 53,8% d'entre eux et le grade sévère pour les 46,2% restants. Les patients inclus ne présentaient pas de GvHD aiguë et chronique concomitante.

1.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Cumul

Un total de 44 médecins prescripteurs, à 95,5% spécialistes en hématologie, issus de 20 centres hospitaliers (17 CHU et 3 CLCC) ont inclus au moins un patient. La répartition des patients au sein des centres était très hétérogène avec 55% des centres n'ayant inclus qu'un seul patient et un centre ayant inclus à lui seul 53 patients (soit 43,1% de la cohorte de l'Accès Précoce). Le nombre de médecins prescripteurs provenaient principalement de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (11 médecins, 25%), de la région Ile-de-France (10 médecins, 22,7%), et de la région Auvergne-Rhône-Alpes (7 médecins, 15,9%). La répartition géographique des médecins prescripteurs/patients inclus dans l'AP par région au cumulé est présentée dans la Figure 2.

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

Cumul

Au global sur l'Accès Précoce, 88,6% des patients exposés avaient une posologie initiale envisagée de 20 mg/jour, 10,5% des patients avaient une posologie envisagée réduite de 10 mg/jour et 0,9% (1 patient) avait une posologie envisagée de 15 mg/jour. A l'initiation, sur les 102 données disponibles, 84,3% des patients (86/102) avaient effectivement initié le traitement à la dose de 20 mg/jour, 1% (1 patient) à 15 mg/jour et les 14,7% restants (15/102 patients) à 10 mg/jour.

En conclusion, les conditions d'utilisation du Jakavi® (ruxolitinib) sont celles prévues dans le RCP du produit annexé au PUT-RD de l'AP. En effet, la majorité des patients suit la dose recommandée à 20 mg/jour et 16 patients, parmi ceux pour lesquels la donnée est disponible, ont initié le traitement à une dose réduite. Au cours du traitement, plusieurs modifications de dose ont été rapportées pour 51 patients, majoritairement dans les limites de posologies recommandées par le RCP (soit entre 5 et 50 mg/jour).

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, 455 fiches de suivi ont été réceptionnées pour 87 patients (289 fiches pour 52 patients atteints de GvHD aiguë et 166 fiches pour 35 patients atteints de GvHD chronique). A noter que pour 27 patients exposés soit 24% de la cohorte, aucune fiche de suivi n'a été complétée malgré des relances hebdomadaires par email aux centres prescripteurs.

Les données de suivi sont présentées en cumulé.

Patients atteints de GvHD aiguë (N=75) :

Au total, parmi les 52 patients atteints de GvHD aiguë avec des données de suivi sous Jakavi® disponibles, 50 (96,2%) ont répondu au traitement. La meilleure réponse a été une stabilisation des manifestations cliniques pour 13,5% d'entre eux (7 patients), une amélioration des manifestations cliniques pour 44,2% d'entre eux (23 patients) et une disparition pour 38,5% d'entre eux (20 patients). Seuls 2 patients (3,8%) n'ont pas eu de meilleure réponse qu'une aggravation de la pathologie. Le délai médian d'obtention de cette meilleure réponse était de 17 jours [min 0 jours ; max 322 jours]. La durée médiane de cette réponse était de 3,2 mois [min 0,0 mois – max 19,8 mois].

Patients atteints de GvHD chronique (N=39) :

Au total, parmi les 35 patients atteints de GvHD chronique avec des données de suivi sous Jakavi® disponibles, 33 (94,3%) ont répondu au traitement. La meilleure réponse a été une amélioration des manifestations cliniques pour 40,0% d'entre eux (14 patients), une disparition des manifestations cliniques pour 34,3% d'entre eux (12 patients) et une stabilisation pour 20,0% d'entre eux (7 patients). Seuls 2 patients (5,7%) n'ont pas eu de meilleure réponse qu'une aggravation de la pathologie (déjà décrits ci-dessus). Le délai médian d'obtention de cette meilleure réponse était de 62 jours [min 11 jours ; max 301 jours]. La durée médiane de cette réponse était de 5,06 mois [min 0,0 mois – max 17,2 mois].

Données de mortalité :

Au total sur la durée de l'Accès Précoce, 17 patients sont décédés dont 12 sur la période de ce rapport final. Parmi ces 17 patients, 13 étaient atteints de GvHD aiguë et 4 de GvHD chronique. La majorité des décès était liés à la progression de la maladie (chez 9 patients atteints de GvHD aiguë et 4 patients atteints de GvHD chronique) et les 4 restants étaient liés à d'autres motifs : choc septique, altération de l'état général et choc septique, maladie veino-occlusive et défaillance neurologique dans un contexte de multiples complications post-allogreffe. Aucun décès n'a été considéré relié au traitement par Jakavi® par les médecins prescripteurs.

Les Figures 1 et 2 représentent les courbes de survie des patients atteints de GvHD aiguë et chronique traités par Jakavi® et suivis dans le cadre de l'AP.

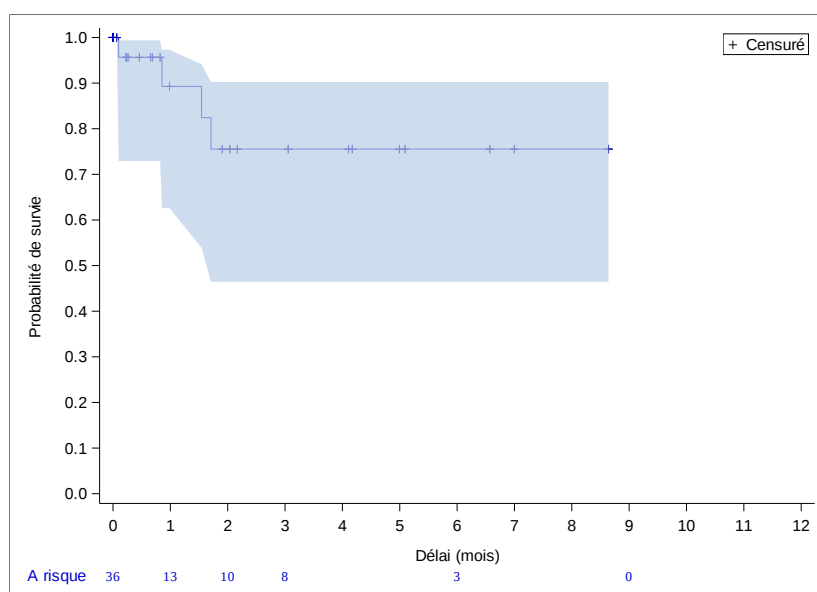


Figure 1 : Courbe de survie des patients atteints de GvHD aiguë (N = 75)

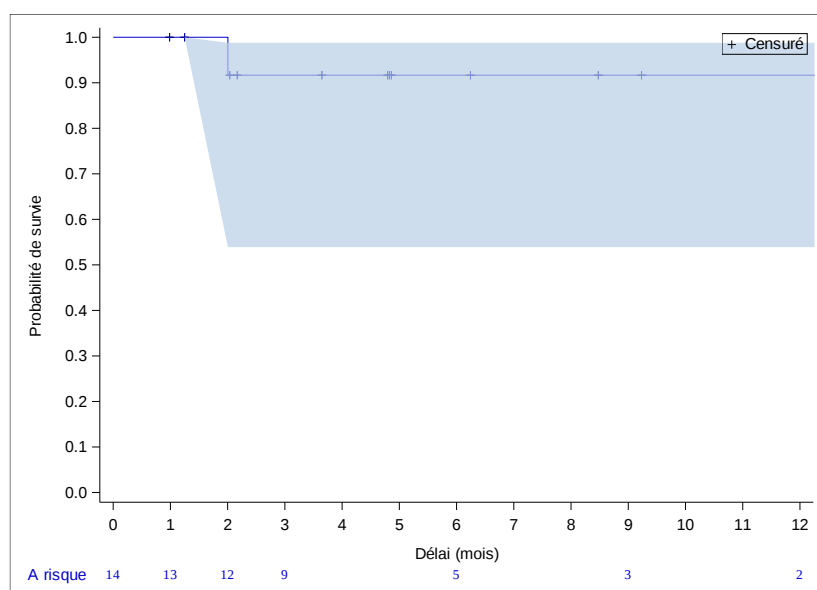


Figure 2 : Courbe de survie des patients atteints de GvHD chronique (N = 39)

1.4. Données de qualité de vie

Seuls 3 questionnaires de qualité de vie ont été reçus depuis le début de l'Accès Précoce sur un total de 396 questionnaires attendus (0,8%). Pour tous les patients atteints de GvHD chronique, un questionnaire à l'initiation ainsi que des questionnaires mensuels étaient attendus. A noter que ce sont deux patients qui ont complété au moins un questionnaire. Un patient a complété un questionnaire M3 et un M4 et l'autre un questionnaire M6 mais aucun questionnaire à l'initiation n'a été reçu, rendant l'analyse compliquée.

Le premier patient, ayant complété 2 questionnaires à M3 et M4, présentait une meilleure qualité de vie (scores totaux de 15 et 11 respectivement) que le second (score total de 33). Les principales sphères touchées pour ce patient étaient la bouche, l'alimentation et la digestion ainsi que l'énergie. Pour le second patient ayant complété un unique questionnaire à M6, les principales sphères impactées étaient les yeux, la bouche et le mental.

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 et jugés compatibles avec l'AP Novartis sur la période du 03 juin 2023 au 29 février 2024 et au cumulé du début de l'Accès Précoce, le 31 mai 2022 au 29 février 2024.

Période

Entre le 03 juin 2023 et le 29 février 2024, un total de 8 cas de pharmacovigilance (PV) dont 6 graves, correspondant à un total de 12 effets indésirables (EI), ont été notifiés à Novartis ou aux CRPV et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Novartis. Ces 8 cas sont survenus chez 8 patients.

Parmi ces 12 EI, 5 étaient attendus (dont 2 thrombopénies graves et 3 EI non graves : une aggravation de l'affection, une hypertension et une céphalée), 7 étaient inattendus (dont 5 graves : 1 choc septique, 1 thrombose aortique, 1 thrombose de l'artère mésentérique, 1 infarctus rénal et 1 insuffisance cardiaque congestive ; et 2 événements indésirables non spécifiés non graves). A noter que toutes ces notifications correspondent à des cas reçus directement par Novartis ou à des cas CRPV téléchargés d'Eudravigilance (EV), identifiés par Novartis comme étant compatibles avec le programme d'accès dérogatoire. A noter également qu'un cas téléchargé d'Eudravigilance émane d'un autre laboratoire (NVSC2023FR232188). Pour les cas téléchargés d'EV (5 cas), l'identifiant du patient n'est pas disponible et il n'est pas confirmé qu'il s'agisse d'un patient inclus dans le programme. Sur la période considérée, parmi les 12 EI rapportés, 3 ont nécessité un arrêt du traitement.

Deux cas d'évolution fatale ont été rapportés sur la période du rapport. Des événements ont entraîné le décès pour 4 patients et n'ont pas été considérés reliés au Jakavi® par le notificateur.

Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé au cours de la période.

Quatre situations particulières sans EI ont été rapportées sur la période, dont 3 correspondant à des utilisations de Jakavi® à des posologies non conformes à l'AP (5mg un jour sur deux ou un jour sur trois) et 1 à une efficacité thérapeutique non satisfaisante.

Cumul

Entre le 31 mai 2022 et le 29 février 2024, un total de 15 cas de pharmacovigilance (PV) dont 12 graves, correspondant à un total de 14 effets indésirables (EI), ont été notifiés à Novartis ou aux CRPV et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Novartis. Ces 15 cas sont survenus chez 15 patients.

Le nombre d’EI est présenté dans la table ci-dessous par classe de système d’organe (SOC), terme préférentiel (PT), gravité et caractère attendu/inattendu selon le CDS de Jakavi® (ruxolitinib).

Table 1 : Effets indésirables par SOC et PT au cumulé

SOC MedDRA	Nombre d’effets indésirables graves		Nombre d’effets indésirables non graves		Nombre total d’effets indésirables	
PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections cardiaques	0	1	0	0	0	1
Insuffisance cardiaque congestive	0	1	0	0	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	0	2	0	0	0	2
Cystite hémorragique	0	1	0	0	0	1
Infarctus rénal	0	1	0	0	0	1
Affections du système nerveux	0	0	2	0	2	0
Céphalée	0	0	2	0	2	0
Affections gastro-intestinales	0	1	0	0	0	1
Thrombose de l’artère mésentérique	0	1	0	0	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	3	2	0	0	3	2
Agranulocytose	0	2	0	0	0	2
Thrombopénie	3	0	0	0	3	0
Affections oculaires	0	1	0	0	0	1
Neuropathie optique	0	1	0	0	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	1	0	0	0	1
Embolie pulmonaire	0	1	0	0	0	1

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections vasculaires	0	1	1	0	1	1
Hypertension	0	0	1	0	1	0
Thrombose aortique	0	1	0	0	0	1
Infections et infestations	0	2	0	0	0	2
Choc septique	0	1	0	0	0	1
Infection au virus BK	0	1	0	0	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	0	1	3	1	3
Affection aggravée	0	0	1	0	1	0
Evénement indésirable	0	0	0	2	0	2
Gonflement du visage	0	0	0	1	0	1
TOTAL	3	11	4	3	7	14

Au cumulé, parmi les 21 EI rapportés, 7 ont nécessité une action vis à vis du traitement avec 2 modifications de traitement et 5 arrêts de traitement.

Au cumulé, deux cas d'évolution fatale ont été rapportés sur toute la durée de l'Accès Précoce.

Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé au cours de l'AP.

Au cumulé des situations particulières ont été rapportées chez 6 patients, dont 4 durant la période couverte par ce rapport (voir ci-dessus « Situations particulières avec ou sans EI »). Deux autres patients avaient présenté une diminution de la réponse thérapeutique et un effet thérapeutique non satisfaisant durant la période précédente.

CONCLUSION

Sur toute la période de l'AP, du 31 mai 2022 au 14 février 2024, 123 patients ont été inclus dans l'Accès Précoce Jakavi® (ruxolitinib). Parmi eux, 114 patients dont 75 atteints de GvHD aiguë et 39 atteints de GvHD chronique ont été exposés au traitement. Les patients exposés avaient un âge médian de 59,0 ans [min 13,4 ans – max 78,3 ans], 5 patients atteints de GvHD aiguë étaient adolescents et les 70 autres adultes. Près des deux tiers (63,2%) des patients étaient des hommes. Seuls cinq patients avaient initié le traitement par Jakavi® avant leur inclusion dans l'AP, tous les autres ont initié dans le cadre de l'AP (109/114 soit 95,6%).

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 (36,0% d'entre eux), de stade 3 (44,0% d'entre eux) ou de stade 4 (20,0% d'entre eux) selon la classification de Harris (Harris AC, 2016 Jan). Comparé à l'étude REACH 2 (REACH 2, clinicaltrial.gov, s.d.), il y avait moins de patients atteints de GvHD aiguë de stade 4 inclus dans l'AP.

Les patients atteints de GvHD chronique présentaient des manifestations modérées pour un peu plus de la moitié d'entre eux (53,8%) et des manifestations sévères pour les 46,2% restants, selon la classification Consensus NIH (Jagasia MH, 2015 Mar). Cette répartition correspond à des patients moins sévères que ceux de l'étude REACH 3 (REACH 3, clinicaltrials.gov, s.d.).

Au cumulé depuis le début de l'AP, les patients avaient une durée médiane d'exposition au Jakavi® (ruxolitinib) de 6,5 mois [min 0,1 mois – max 98,8 mois] avec la répartition suivante : 27,7% avaient une durée d'exposition supérieure à 12 mois, 24,1% compris entre 6 et 12 mois, 14,3% entre 3 et 6 mois, 22,3% entre 1 et 3 mois et 11,6% inférieur à 1 mois. Le patient avec une durée d'exposition de 98,8 mois avait initié le traitement avant le début de l'AP et était traité depuis 2015 sans interruption dans le cadre de sa GvHD chronique.

Les données de suivi disponibles, concernant 52 patients atteints de GvHD aiguë et 35 patients atteints de GvHD chronique, montrent des réponses rapides avec un délai médian pour atteindre la meilleure réponse de 17 jours [min 0 jours ; max 322 jours] pour les patients atteints de GvHD aiguë. Chez ces patients, 30/52 (57,7%) ont présenté une réponse partielle et 20/52 (38,5%) une réponse totale. Chez les patients atteints de GvHD chronique, le délai médian avant la meilleure réponse était de 62 jours [min 11 jours – max 301 jours] et la meilleure réponse était une réponse partielle dans 60,0% des cas (21/35) et une réponse totale dans 34,3% des cas (12/35).

Seuls 3 questionnaires de qualité de vie ont été reçus sur les 140 attendus (complétés par 2 patients) et il s'agissait d'un M3, d'un M4 et d'un M6 sans questionnaire à l'initiation associé, rendant ces données non exploitables.

Pendant la période de ce rapport, 8 nouveaux cas comportant au moins 1 évènement indésirable relié à Jakavi® (ruxolitinib) ont été notifiés, correspondant à 12 EI.

Sur toute la période de l'AP, 15 cas de pharmacovigilance, dont 12 graves concernant 15 patients ont été rapportés, correspondant à 21 effets indésirables. A noter que toutes ces notifications correspondent à des cas reçus directement par Novartis ou à des cas CRPV téléchargés d'Eudravigilance (EV), identifiés par Novartis comme étant compatibles avec le programme d'accès dérogatoire. A noter également qu'un cas téléchargé d'Eudravigilance émane d'un autre laboratoire (NVSC2023FR232188). Pour les cas téléchargés d'EV (5 cas), l'identifiant du patient n'est pas disponible et il n'est pas confirmé qu'il s'agisse d'un patient inclus dans le programme. Les EI graves et/ou inattendus remontés sont une insuffisance cardiaque congestive, une thrombose de l'artère mésentérique, une cystite hémorragique, un infarctus rénal, 2 agranulocytoses et 3 thrombopénies, une neuropathie optique, une embolie pulmonaire, une thrombose aortique, un choc septique, une infection au virus BK et un gonflement du visage (ainsi que deux événements non spécifiés non graves). Deux cas ont eu une évolution fatale.

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.

REFERENCES

- Harris AC, Y. R. (2016 Jan). International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22(1):4-10.
- Hlavaty A, R. M. (2022 Dec). Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: A WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 88(12):5227-5237.
- Jagasia MH, G. H. (2015 Mar). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21(3):389-401.
- REACH 2, *clinicaltrial.gov*. (n.d.). Retrieved from
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913261>
- REACH 3, *clinicaltrials.gov*. (n.d.). Retrieved from
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03112603>