

**Efficacité et tolérance du nilotinib chez les patients atteints d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host, GVH) n'ayant pas répondu à l'imatinib mésilate.**

Protocole « Double-ITK-GVHc »

N° de code attribué par le promoteur : 2009\_18

N° EUDRACT : 2012-000770-36

Investigateur / coordinateur : Prof. YAKOUBAGHA Ibrahim – PU-PH  
Maladie du sang - Hôpital Huriez  
CHRU de Lille, Rue M. Polonovski - 59037 Lille cedex  
Tél : 0320444176  
Mail : i-yakoub-agma@chru-lille.fr

Co-Investigateur : Pr. LAUNAY David – PU-PH  
Médecine Interne Adulte - Hôpital Huriez  
CHRU de Lille, Rue M. Polonovski - 59037 Lille cedex  
Tél : 0320445962  
Mail : david.launay@chru-lille.fr

Investigateurs : Pr. MOHTY Mohamed – PU-PH  
Hématologie - CHU de Nantes  
Nantes CEDEX.  
Tél : 02 40 08 32 71  
Mail : mohamad.mohty@univ-nantes.fr

Pr. MICHALLET Mauricette – PU-PH  
Hématologie  
CHU de Lyon, Édouard Herriot - Lyon CEDEX.  
Tél : 04 72 11 74 02  
Mail : mauricette.michallet@chu-lyon.fr

Pr. MILPIED Noël – PU-PH  
Hématologie  
CHU de Bordeaux - Bordeaux CEDEX.  
Tél : 05 57 65 65 11  
Mail : noel.milpied@chu-bordeaux.fr

Dr ROBIN Marie - PH  
Hématologie, trèfle 3 - Hôpital Saint-Louis  
1, av Claude Vellefaux - 75475 Paris CEDEX 1.  
Tél : 01 42 49 96 39  
Mail : marie.robin@paris7.jussieu.fr

Dr SUAREZ Felipe - PH  
Hématologie - Hôpital Necker  
75015 Paris.  
Tél : 01 44 49 52 86  
Mail : felipe.suarez@nck.aphp.fr

Dr RUBIO Marie Thérèse - PH  
Hématologie,  
Hôpital Saint-Antoine - 75012 Paris

Tél : 01 49 28 26 20/26  
Mail : marie-therese.rubio@sat.aphp.fr

Pr. DECONINCK Éric – PU-PH  
Hématologie  
Besançon  
Tél : 03 81 66 84 13/82 32  
Mail : edeconinck@chu-besancon.fr

Dr. GUILLERM Gaëlle – PH  
Hématologie  
Hôpital Morvan 29200 Brest  
Tél : 02 98 22 35 04  
Mail : christianberthou@wanado.fr

REMAN Oumédaly - PH  
Hématologie - CHU Clémenceau  
Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN  
Tél : 02 31 27 25 39  
Mail : reman-o@chu-caen.fr

Pr. CAHN Jean-Yves – PU-PH  
Hématologie - CHU de Grenoble  
38043 Grenoble CEDEX 9  
Tél : 04 76 76 56 63  
Mail : JYCahn@chu-grenoble.fr

Dr LIOURE Bruno - PH  
Hématologie - CHU de Strasbourg  
67000 Strasbourg  
Tél : 03 88 12 76 89  
Mail : bruno.lioure@chru-strasbourg.fr

Pr. BAY Jacques-Olivier – PU-PH  
Hématologie - CHU de Clermont Ferrand  
63000 Clermont Ferrand  
Tél : 04 73 75 00 65  
Mail : jobay@chu-clermontferrand.fr

Dr CORNILLON Jérôme - PH  
Hématologie - CHU de Saint Etienne  
42000 Saint Etienne  
Tél : 04 77 91 70 60  
Mail : jerome.cornillont@icloire.fr

Pr. BORDESSOULE Dominique – PU-PH  
Hématologie - CHU de Limoges  
87000 Limoges  
Tél : 05 55 05 66 42  
Mail : bordessoule@unilim.fr

Dr FRANCOIS Sylvie - PH  
Hématologie - CHU  
4, rue Larrey 49933 Angers CEDEX 9  
Tél : 02 41 35 44 72/44 75  
Mail : SyFrancois@chu-angers.fr

Dr HUYNH Anne - PH  
Service d'Hématologie - CHU Purpan  
Place du Dr. Baylac 31059 TOULOUSE cedex  
Tél : 05 61 77 20 78/89  
Mail : huynh.a@chu-toulouse.fr

Dr FEGUEUX Nathalie - PH  
Service d'Hématologie et d'Oncologie Médicale  
Hôpital Lapeyronie CHU - Avenue du Doyen Giraud  
34275 MONTPELLIER cedex  
Tél : 02 32 08 22 23  
Mail : n-fegueux@chu-montpellier.fr

Dr CONTENTIN Nathalie - PH  
Département d'Hématologie - Centre Henri Becquerel, Rue  
d'Amiens 76038 ROUEN Cedex  
Tél : 03 83 15 45 50  
Mail: nathalie.contentin@chb.unicancer.fr

Dr BOURHIS Jean-Henri - PH  
Service d'Hématologie - Institut Gustave Roussy  
39, av. Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF cedex  
Tél : 01 42 11 42 39  
Mail : hb@igr.fr

Promoteur : CHRU de Lille  
Délégation à la recherche  
1 avenue Oscar Lambret  
59037 LILLE Cedex  
Tél : 03 20 44 59 69

Expertise par la Fédération de Recherche Clinique du CHRU de Lille.

Version N° 3

Date : 14 juin 2012

**Date et signature**

## SOMMAIRE

<b>I</b>	<b>SYNOPSIS.....</b>	<b>5</b>
<b>II</b>	<b>Rationnel.....</b>	<b>10</b>
	<b>Justification scientifique et description générale de la recherche.....</b>	<b>10</b>
<b>III</b>	<b>Objectif de la recherche.....</b>	<b>10</b>
3.1	Objectif principal.....	10
3.2	Objectifs secondaires et les hypothèses générées.....	10
<b>IV</b>	<b>Conception de la recherche.....</b>	<b>11</b>
4.1	Plan Expérimental.....	11
4.2	Définition de la population étudiée.....	11
4.2.1	Critères d'inclusion.....	11
4.2.2	Critères de non-inclusion.....	12
4.3	Critères d'évaluation.....	12
4.4	Calcul du nombre de sujets.....	13
4.5	Méthode et stratégie d'analyse.....	14
<b>V</b>	<b>Logistique de l'étude.....</b>	<b>16</b>
5.1	Equipes participantes et lieux de réalisation de la recherche.....	16
5.2	Déroulement pratique de la recherche.....	16
5.3	Durée.....	18
5.4	Critères d'arrêt de participation à l'étude.....	18
5.5	Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion.....	19
5.6	Bénéfices, risques et contraintes de l'étude.....	19
5.7	Comité de surveillance indépendant.....	19
<b>VI</b>	<b>Traitement.....</b>	<b>20</b>
<b>VII</b>	<b>Biologie et collection biologique.....</b>	<b>25</b>
<b>VIII</b>	<b>Événements indésirables.....</b>	<b>27</b>
8.1	Définitions.....	27
8.2	Événements indésirables et risques liés au protocole.....	27
8.3	Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables.....	27
<b>IX</b>	<b>Droit d'accès aux données et documents sources.....</b>	<b>28</b>
<b>X</b>	<b>Contrôle et assurance de la qualité.....</b>	<b>28</b>
<b>XI</b>	<b>Considérations éthiques et légales.....</b>	<b>29</b>
<b>XII</b>	<b>Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche.....</b>	<b>30</b>
<b>XIII</b>	<b>Financement et assurance.....</b>	<b>30</b>
13.1	Financement.....	30
13.2	Assurance.....	30
<b>XIV</b>	<b>Publication- Valorisation.....</b>	<b>30</b>
<b>XV</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>31</b>
<b>XVI</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>33</b>

# I SYNOPSIS

PROMOTEUR	CHRU de LILLE / FRANCE
TITRE	<b>Efficacité et sécurité d'emploi du Nilotinib chez les patients atteints d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host, GVH) n'ayant pas répondu à l'imatinib mésilate.</b> <b>Double-ITK-GVHc</b>
COORDINATEUR	Pr Ibrahim Yakoub-Agha
SITES	20 centres de la SFGM-TC
TYPE D'ÉTUDE	Étude de phase II, multicentrique, non randomisée et en ouvert.
INDICATION	GVHc nécessitant un traitement et résistant à au moins une ligne de traitement immunosuppresseur.
CRITÈRES DE JUGEMENT	<p>- <u>Critère principal</u> :</p> <p>Taux de réponse à 3 mois (rémission complète et partielle) après un traitement de rattrapage par nilotinib chez des patients atteints d'une GVHc n'ayant pas répondu à l'imatinib mésilate (IM).</p> <p>- <u>Critères secondaires</u> :</p> <p><b><u>Phase d'induction par IM :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Meilleure réponse à l'IM en 12 mois et durée de cette réponse chez les patients ayant poursuivi l'IM.</li> <li>2) Taux d'échec de l'IM pour intolérance.</li> <li>3) Taux d'échec de l'IM pour absence de réponse.</li> <li>4) Profil de tolérance de l'IM.</li> </ol> <p><b><u>Phase de rattrapage par nilotinib :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) Meilleure réponse au nilotinib en 12 mois et durée de cette réponse.</li> <li>6) Taux d'échec du nilotinib pour intolérance.</li> <li>7) Taux d'échec du nilotinib pour absence de réponse.</li> <li>8) Profil de tolérance du nilotinib.</li> </ol> <p><b><u>Séparément selon les 2 groupes</u></b> : les patients n'ayant pas été recrutés pour la 2<sup>de</sup> phase (pas de traitement par Nilotinib) et les patients ayant été recrutés pour la deuxième phase.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9) Taux de diminution de posologie et d'arrêt du traitement</li> <li>10) Survie globale (SG) à un an, et l'EFS (Event Free Survival).</li> <li>11) L'incidence cumulée de la récurrence et de la GVH.</li> <li>12) Paramètres de qualité de vie.</li> <li>13) Diminution de la mortalité liée à l'allogreffe sans récurrence de la maladie hématologique sous-jacente.</li> <li>14) Pourcentage des patients n'ayant plus besoin des médicaments immunosuppresseurs et des patients n'ayant plus besoin des corticoïdes.</li> </ol>
ÉVALUATION DE LA RÉPONSE	Réponse à évaluer une fois par mois : réponse complète (RC), réponse partielle (RP), aucune réponse et progression de la maladie, conformément aux critères d'évaluation internationaux. La toxicité sera évaluée selon les critères terminologiques communs pour les

	<p>événements indésirables du NCI (CTCAE, Common Terminology Criteria), version 4.0 (Annexe 1).</p>
<p>CRITÈRES D'INCLUSION</p>	<p><b><i>Phase d'induction (IM) :</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ages des patients : ≥18 ans et &lt; 75 ans.</li> <li>- Patients ayant eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une pathologie hématologique.</li> <li>- Poids corporel ≥ 40 kg.</li> <li>- Diagnostic confirmé de GVHc extensive résistante à au moins un traitement immunosuppresseur systémique. Le diagnostic de GVHc extensive doit être fondé sur le consensus du groupe de travail du NIH (<a href="http://www.asbmt.org/gvhd/index.htm">www.asbmt.org/gvhd/index.htm</a>). La classification de la GVHc reposera sur les manifestations cliniques, notamment :             <ul style="list-style-type: none"> <li>a/ les symptômes oculaires, oraux et muqueux</li> <li>b/ le bilan de performance.</li> <li>c/ l'évaluation des fonctions pulmonaires</li> <li>d/ l'évaluation cutanée</li> <li>e/ l'évaluation des manifestations musculo-squelettiques</li> <li>f/ l'évaluation de l'atteinte hépatique</li> </ul> </li> <li>- N'importe quelle source de cellules souches hématopoïétiques est autorisée</li> <li>- Les traitements de conditionnement myéloablatif et non-myéloablatif sont autorisés.</li> <li>- Absence de contre-indications à l'utilisation de l'IM ou du nilotinib (Annexe 2)</li> <li>- Bénéficiaire d'un régime de sécurité social.</li> <li>- Femmes en âge de procréer : utilisation d'un moyen de contraception efficace avant l'instauration du médicament à l'étude et consentement à utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute l'étude et les 3 mois suivant la fin de l'étude.</li> <li>- Obtention du consentement éclairé signé.</li> </ul> <p><b><i>Phase de rattrapage (nilotinib) :</i></b></p> <p>Patients recrutés dans la première phase et n'ayant pas répondu à l'IM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ayant arrêté l'IM après de 3 mois pour absence de réponse (maladie stable = aucune réponse),</li> <li>- Patients ayant présenté une progression de la maladie, à n'importe quel moment,</li> <li>- Patients ayant récidivé après une réponse initiale, à n'importe quel moment</li> <li>- Patients ayant arrêté le traitement pour apparition d'une toxicité, à n'importe quel moment.</li> </ul>
<p>CRITÈRES DE NON INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apparition d'une GVH aiguë (forme précoce ou « à début tardif »)</li> <li>- Premier épisode de GVHc ou GVHc ne nécessitant pas de traitement par voie générale.</li> <li>- Contre-indication à l'IM ou au nilotinib (Annexe 2)</li> <li>- Neutropénie &lt; 0,5.10<sup>9</sup>/l</li> <li>- Infection systémique non contrôlée pouvant être associée, selon l'investigateur, à un risque accru de décès du patient pendant le premier mois de traitement.</li> <li>- Troubles neurologiques ou psychiatriques sévères.</li> <li>- Femmes enceintes ou allaitantes.</li> <li>- Arythmies non contrôlées connues ou cardiopathie symptomatique ou fraction d'éjection ventriculaire &lt; 45 % (examens cardiaques en fonction de l'indication clinique)</li> <li>- Indice de performance : OMS ≥ 3 non lié à la GVHc.</li> <li>- Récidive de l'hémopathie pour laquelle la greffe a été effectuée sauf la présence d'une maladie résiduelle minime par PCR.</li> <li>- Apparition d'un cancer secondaire ≤ 2 ans avant l'entrée dans l'étude,</li> </ul>

	<p>sauf exceptions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o carcinome basocellulaire cutané</li> <li>o épithélioma spinocellulaire cutané</li> <li>o carcinome in situ du col de l'utérus</li> <li>o carcinome in situ du sein</li> <li>o cancer de la prostate (Stade TNM [Tumor, Node, Metastasis] T1a ou T1b).</li> </ul> <p>- Refus de signer le consentement.          - Patients en situation d'urgence ou incapables de consentir.          - Patients bénéficiant d'un régime de protection juridique (tutelle/curatelle).          - Patients privés de liberté.</p>
<p>TAILLE DE L'ÉCHANTILLON</p>	<p>Phase d'induction (IM) : 65 patients          Phase de rattrapage (nilotinib) : 39 patients</p>
<p>SCHÉMA DE L'ÉTUDE</p>	<p>Il s'agit d'une étude comportant deux phases :</p> <p><u>Phase d'induction :</u>          Imatinib mésilate (IM) – Dose initiale de 100 mg/jour puis augmentation de 100 mg/jour toutes les deux semaines jusqu'à la dose maximale tolérée ou 400 mg/jour, en fonction de ce qui survient en premier. Chez les répondeurs et en absence de toxicité, le traitement sera maintenu pendant un an. Les patients arrêtant l'IM au bout de 3 mois pour absence de réponse (maladie stable = aucune réponse), ceux qui présentent une progression de la maladie à n'importe quel moment, ceux qui présentent une récurrence après une réponse initiale à n'importe quel moment, ou ceux qui arrêtent leur traitement pour apparition d'une toxicité à n'importe quel moment, pourront entrer dans la phase de rattrapage.</p> <p><u>Phase de rattrapage :</u>          Nilotinib – Dose initiale de 200 mg/jour puis augmentation de 200 mg/jour toutes les deux semaines jusqu'à la dose maximale tolérée ou 800 mg/jour, en fonction de ce qui survient en premier. En absence de toxicité, le traitement sera maintenu pendant un an.</p> <p>La diminution de posologie des médicaments à l'essai est autorisée dans les deux phases.</p>
<p><b>Médicaments à l'essai</b></p>	<p>L'IM sera fourni sous forme de comprimés de 100 mg et ne sera pas administré en fonction du poids ou de la surface corporelle.          Il sera demandé aux patients d'avalier les gélules/comprimés en entier, sans les mâcher. L'imatinib devra être pris avec un verre d'eau et des aliments.</p> <p>Le nilotinib est fourni sous forme de gélules de gélatine dure dosées à 200 mg et ne sera pas administré en fonction du poids ou de la surface corporelle. Le nilotinib NE DOIT PAS être pris avec des aliments. Aucun aliment ne doit être consommé dans les 2 heures précédant la prise de la dose et rien ne doit être ingéré, à part de l'eau, pendant au moins une heure après la prise du nilotinib.</p>
<p>Définitions des réponses</p>	<p>La réponse (évaluée à 4, 8, 12, 26, 39 et 52 semaine après le début du traitement par IM ou nilotinib selon la phase du traitement, c'est-à-dire INDUCTION ou RATTRAPAGE) est définie comme une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), conformément aux critères proposés par Couriel<sup>1</sup> intégrés en fonction de paramètres fondamentaux spécifiques à la GVHc, relatifs à des manifestations organiques spécifiques, comme le suggère Pavletic.<sup>2</sup>          La RC est définie comme la résolution de toutes les manifestations de GVHc cutanée (en termes de sclérose, éruption érythémateuse ou ulcères) et la résolution de toutes les manifestations liées à la GVHc</p>

	<p>dans les organes spécifiques atteints, sauf certaines modifications irréversibles.</p> <p>La RP est établie de la façon suivante, en fonction de la réponse évaluée dans les principaux organes atteints : pour l'atteinte cutanée généralisée, la RP est définie comme une amélioration observée sur au moins 50 % de la surface corporelle concernée (en termes de sclérose, éruption érythémateuse ou ulcères).</p> <p>Une amélioration significative du bilan de performances (BP) de Zubrod de 1 ou plus (confirmant une amélioration fonctionnelle) est également requise (l'évaluation du BP de Zubrod est effectuée par un médecin certifié expérimenté dans la prise en charge de la GVHc). Pour mesurer exactement la réponse (en termes de surface corporelle atteinte et d'épaisseur cutanée) chez les patients ayant des lésions de sclérose cutanée, on utilisera un score cutané total (SCT), calculé conformément au système de score de Rodnan modifié (SSRm)<sup>3</sup>. Ce score consiste à évaluer l'épaisseur de la peau du patient par palpation clinique sur une échelle de 0 à 3 (0 = peau normale ; 1 = léger épaissement ; 2 = épaissement modéré ; 3 = épaissement sévère avec incapacité de pincer la peau pour former un pli), au niveau de chacune des 17 régions superficielles anatomiques du corps : visage, face antérieure du thorax, abdomen, doigts, avant-bras, bras, cuisses, jambes, dos des mains et des pieds (droits et gauches séparément). Ces valeurs individuelles sont additionnées et la somme est définie comme le SCT.</p> <p>La RP pour la GVHc oculaire est définie comme une amélioration subjective, se manifestant par une diminution d'au moins 50 % de la fréquence d'administration des larmes artificielles ou une amélioration du test de Schirmer d'au moins 3 mm au niveau d'un œil ou des deux yeux. Concernant l'appareil respiratoire, la RP est définie comme une amélioration prolongée et mesurable des explorations fonctionnelles respiratoires (DLCO et/ou VEMS) et/ou une capacité à diminuer les corticoïdes d'au moins 50 %, sans détérioration de la fonction pulmonaire. Pour mieux normaliser l'amélioration fonctionnelle respiratoire, un score fonctionnel pulmonaire (SFP) est calculé avant et après le traitement, comme le suggère la conférence consensuelle du National Institute of Health pour la GVH;<sup>4</sup> de même, chez les patients ayant une atteinte GI, les réponses seront classées selon des échelles de sévérité de 0 à 3 (les détails de l'évaluation de la réponse dans les principaux organes atteints sont présentés dans les annexes 5, 6 et 7).</p> <p>Une non réponse (NR) est définie comme l'absence de modification des manifestations de la GVHc ou toute réponse mineure (RM) ne répondant pas aux critères mentionnés plus haut pour la RP; les patients qui décèdent précocement en raison de la GVHc avant le moment choisi pour l'évaluation de la réponse, ainsi que ceux nécessitant une augmentation de la dose de corticoïdes seront considérés comme présentant une NR. La progression de la maladie (PM) est définie comme toute aggravation des manifestations cliniques de la GVHc sous traitement; les patients présentant une RC ou une RP dans un organe et simultanément une NR ou une PM dans un autre organe seront considérés comme présentant une réponse mixte (RMX). Les réponses NR, RM, PM et RMX seront considérées comme des échecs de traitement.</p>
<p>ÉVALUATION DES BÉNÉFICES</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les patients : arrêt de l'utilisation à long terme des médicaments immunosuppresseurs, notamment les corticoïdes (et leurs effets indésirables à long terme)</li> <li>- Diminution de la mortalité non liée à une récurrence (MNR), d'origine infectieuse ou non infectieuse.</li> <li>- Amélioration des paramètres de qualité de vie.</li> </ul>
<p>ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS À</p>	<p>Risques liés aux médicaments de l'étude</p>

L'ÉTUDE	
Période d'exclusion  Période d'interdiction de participation à une autre étude.	Il n'existe pas d'interdiction de participation simultanée à une autre recherche pendant la durée de l'étude à la condition que cette recherche ne comporte pas un médicament à l'essai, ni un traitement de la GVHc ou un médicament réputé d'avoir des interactions avec les ITK. Il n'y a pas de période d'exclusion.
Comité de surveillance indépendant	Un comité de surveillance indépendant sera constitué.  Son rôle sera de statuer sur les résultats de l'analyse intermédiaire et l'évolution des patients. Les noms des membres seront indiqués dans la charte de fonctionnement.
ANALYSE STATISTIQUE (de l'objectif principal)	<p>PHASE D'INDUCTION : (65 patients) Le nombre de sujets nécessaire pour la phase de rattrapage est de 39 patients (voir ci-dessous); selon notre expérience, 60 % des patients sous IM arrêteront ce traitement pour intolérance ou résistance au traitement. Nous recruterons donc 65 patients au total.</p> <p>PHASE DE RATRAPAGE : (39 patients) L'étude sera menée conformément à une procédure de Fleming à deux étapes.<sup>5</sup> Pour un risque primaire de 5 %, une puissance de 80 % et un taux de réponse estimé de 50 % sous nilotinib, contre 30 % sous traitement immunosuppresseur standard, le nombre de sujets à recruter est de 39 patients. (test exact unilatéral, PASS 2008)</p> <p>Une analyse intermédiaire sera effectuée après l'évaluation du 20<sup>ème</sup> patient, lorsque le 20<sup>ème</sup> patient aura été traité pendant 3 mois par nilotinib. Si le nombre de répondeurs est inférieur ou égal à 6/20, la PHASE DE RATRAPAGE de l'étude sera interrompue pour taux de réponse insuffisant. Tous les patients suivants recevront directement un autre TRAITEMENT DE RATRAPAGE. Si le nombre de répondeurs est supérieur ou égal à 12/20, l'étude sera arrêtée car l'efficacité sera prouvée. L'étude sera poursuivie si le nombre de répondeurs est compris entre 7 et 11/20 et 19 autres patients seront alors recrutés. Dans ce dernier cas, les résultats seront interprétés de la façon suivante: l'efficacité du nilotinib sera prouvée si le nombre de répondeurs est supérieur ou égal à 17/39 patients.</p>
DURÉE DE L'ÉTUDE	Durée du recrutement : 1 an Suivi des patients : 1 an pour les patients sous IM seul et 2 ans pour les patients effectuant les 2 phases IM + Nilotinib. Durée de la recherche : 3 ans.

## II Rationnel

### Justification scientifique et description générale de la recherche

L'allogreffe de cellules souches est une approche curative et thérapeutique qui a été utilisée pour un grand nombre de pathologies hématologiques, qui seraient fatales autrement.<sup>6-10</sup> Cependant, la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVHc) extensive constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe, survivant à long terme. Cette complication a les caractéristiques des collagénoses auto-immunes, avec des manifestations cliniques similaires à celles des maladies auto-immunes telle que la sclérodermie, du lupus érythémateux disséminé, maladie de Crohn etc.

Les formes extensives de la maladie nécessitent un traitement par voie générale qui est basé sur l'association corticostéroïdes +/- inhibiteur de la calcinurine. Alors que le traitement de première ligne de la GVH chronique est approuvé et admis par tous, il n'y a aucun traitement approuvé pour les patients qui résistent à la première ligne (en deuxième ligne et au-delà) par manque d'études prospectives.

Il est possible de diminuer assez efficacement l'incidence et/ou la sévérité de la GVHc extensive grâce à différents médicaments immunosuppresseurs mais certaines formes de la maladie (notamment la forme sclérodermique) sont souvent réfractaires aux approches thérapeutiques standards.<sup>11-13</sup>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont cliniquement bien tolérés et sont efficaces chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) et les patients présentant des tumeurs stromales gastro-intestinales.<sup>14-16</sup> Ces médicaments exercent une double inhibition sélective sur les voies impliquant le facteur TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor-bêta) et le facteur de croissance dérivés des plaquettes (PDGF, platelet derived growth factor).<sup>17,18</sup> Récemment, on a décrit des effets de l'imatinib mésilate (IM) sur les fibroblastes dans des études in vitro et in vivo.<sup>19-22</sup> L'inhibition de la croissance des fibroblastes et la diminution de la production de collagène dans les fibroblastes dermiques constituent donc une approche thérapeutique logique. En plus, les inhibiteurs de la TK auraient des propriétés immunomodulatrices, justifiant leur utilisation dans le traitement de la GVHc non seulement sclérodermique.

Nous avons publié notre expérience rétrospective sur les 14 premiers patients traités par IM.<sup>23</sup> Dans cette étude, nous avons observé que l'IM est un traitement de rattrapage efficace chez les patients présentant une GVHc sclérodermique réfractaire. En plus de l'atteinte cutanée sclérodermique, l'IM s'est avéré efficace contre d'autres atteintes liées à la GVHc avec des degrés variables de réponse, ce qui justifie son utilisation chez les patients présentant une GVHc extensive au sens large. Cependant, environ 30 % des patients ont abandonné rapidement le traitement en raison d'une intolérance. Une étude italienne menée chez 19 patients a montré des résultats comparables à nos données avec là aussi une efficacité observée sur plusieurs organes.<sup>24</sup>

Le nilotinib, un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération est cliniquement mieux toléré que l'imatinib. Ce médicament est généralement utilisé chez les patients présentant une LMC réfractaire ou une intolérance à l'IM. L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nilotinib chez des patients présentant une GVHc extensive résistante ou intolérante à l'IM.

## III Objectif de la recherche

### 3.1 Objectif principal

*Taux de réponse à 3 mois de la GVHc extensive (rémission complète ou partielle) sous nilotinib chez des patients n'ayant pas répondu à l'IM.*

### 3.2 Objectifs secondaires et les hypothèses générées

\* Imatinib mésilate (IM),

- *Confirmer l'efficacité de l'IM chez les patients présentant une GVHc extensive nécessitant un traitement et résistante au moins à une ligne thérapeutique.*

\* Nilotinib

- Évaluer l'efficacité du nilotinib chez les patients présentant une résistance ou une intolérance à l'IM.
- Éviter aux patients l'utilisation à long terme de médicaments immunosuppresseurs, notamment les corticoïdes (et leurs effets indésirables à long terme).
- Diminuer la mortalité non liée à une récurrence (MNR), d'origine infectieuse ou non infectieuse.
- Améliorer les paramètres de qualité de vie.

## **IV Conception de la recherche**

### **4.1 Plan Expérimental**

Il s'agit d'une étude de phase II prospective, en ouvert, multicentrique et non randomisée, comportant une analyse intermédiaire lorsque le 20<sup>ème</sup> patient de la phase de rattrapage aura été traité pendant 3 mois par nilotinib.

La poursuite de l'étude sera effectuée selon les critères suivants :

- si le nombre de répondeurs au nilotinib est  $\leq 6$  patients, l'étude sera arrêtée pour absence de réponse.
- si le nombre de répondeurs au nilotinib est  $\geq 12$  patients, l'étude sera arrêtée pour efficacité démontrée.
- si le nombre de répondeurs au nilotinib est compris entre 7 et 11, l'étude sera poursuivie.

### **4.2 Définition de la population étudiée**

#### **4.2.1 Critères d'inclusion**

##### ***Phase d'induction (IM) :***

- Age des patients :  $\geq 18$  ans et  $< 75$  ans.
- Patients ayant eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une pathologie hématologique.
- Poids corporel  $\geq 40$  kg.
- Diagnostic confirmé de GVHc extensive résistante à au moins un traitement immunosuppresseur systémique. Le diagnostic de GVHc extensive doit être fondé sur le consensus du groupe de travail du NIH ([www.asbmt.org/gvhd/index.htm](http://www.asbmt.org/gvhd/index.htm)). La classification de la GVHc reposera sur les manifestations cliniques, notamment :
  - a/ les symptômes oculaires, oraux et muqueux.
  - b/ le bilan de performance.
  - c/ l'évaluation des fonctions pulmonaires.
  - d/ l'évaluation cutanée.
  - e/ l'évaluation des manifestations musculo-squelettiques.
  - f/ l'évaluation de l'atteinte hépatique.
- N'importe quelle source de cellules souches hématopoïétiques est autorisée
- Les traitements de conditionnement myéloablatif et non-myéloablatif sont autorisés.
- Absence de contre-indications à l'utilisation de l'IM ou du nilotinib (Annexe 2)
- Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Femmes en âge de procréer : utilisation d'un moyen de contraception efficace avant l'instauration du médicament à l'étude et consentement à utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute l'étude et les 3 mois suivant la fin de l'étude.
- Obtention du consentement éclairé signé.

##### ***Phase de rattrapage (nilotinib) :***

Patients recrutés dans la première phase et n'ayant pas répondu à l'IM :

- Patients ayant arrêté l'IM au bout de 3 mois pour absence de réponse (maladie stable = aucune réponse),
- Patients ayant présenté une progression de la maladie, à n'importe quel moment,
- Patients ayant récidivé après une réponse initiale, à n'importe quel moment,
- Patients ayant arrêté le traitement pour apparition d'une toxicité, à n'importe quel moment.

#### 4.2.2 Critères de non-inclusion

- Apparition d'une GVH aiguë (forme précoce ou d'apparition tardive)
- Premier épisode de GVHc ou GVHc ne nécessitant pas de traitement par voie générale
- Contre-indication à l'IM ou au nilotinib (Annexe 2)
- Neutropénie  $< 0,5 \cdot 10^9/l$
- Infection systémique non contrôlée pouvant être associée, selon l'investigateur, à un risque accru de décès du patient pendant le premier mois de traitement
- Troubles neurologiques ou psychiatriques sévères
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Arythmies non contrôlées connues ou cardiopathie symptomatique ou fraction d'éjection ventriculaire  $< 45\%$  (examens cardiaques en fonction de l'indication clinique)
- Récidive de la pathologie hématologique pour lequel la greffe a été effectuée, sauf présence d'une maladie résiduelle minime par PCR
- Apparition d'un cancer secondaire  $\leq 2$  ans avant l'entrée dans l'étude, sauf les exceptions suivantes :
  - o carcinome basocellulaire cutané
  - o épithélioma spinocellulaire cutané
  - o carcinome in situ du col de l'utérus
  - o carcinome in situ du sein
  - o cancer de la prostate (Stade TNM [Tumor, Node, Metastasis] T1a ou T1b)
- Refus de signer le consentement.
- Patients en situation d'urgence ou incapables de consentir.
- Patients bénéficiant d'un régime de protection juridique (tutelle/curatelle).
  - Patients privés de liberté.

#### 4.3 Critères d'évaluation

##### 4.3.1 Critère principal, permettant de répondre à l'objectif principal :

Taux de réponse à 3 mois (rémission complète et partielle) après un traitement de rattrapage par nilotinib chez des patients atteints d'une GVH chronique n'ayant pas répondu à l'IM.

##### 4.3.2 Critère(s) secondaire(s) permettant de répondre à (aux) objectif(s) secondaire(s) :

###### ***Phase d'induction par IM :***

- Meilleure réponse à l'IM en 12 mois et durée de cette réponse
- Échec de l'IM pour intolérance
- Échec de l'IM pour absence de réponse
- Profil de tolérance de l'IM

###### ***Phase de rattrapage par nilotinib :***

- Meilleure réponse au nilotinib en 12 mois et durée de cette réponse
- Échec du nilotinib pour intolérance
- Échec du nilotinib pour absence de réponse
- Profil de tolérance du nilotinib

**Séparément selon les 2 groupes :** les patients n'ayant pas été recrutés pour la 2nde phase (pas de traitement par Nilotinib) et les patients ayant été recrutés pour la deuxième phase.

- Taux de diminution de posologie et d'arrêt du traitement
- Survie globale (SG) à un an, et l'EFS (Event Free Survival).
- L'incidence cumulée de la récurrence et de la GVH.
- Paramètres de qualité de vie.
- Diminution de la mortalité liée à l'allogreffe sans récurrence de la maladie hématologique sous-jacente.
- Pourcentage des patients n'ayant plus besoin des médicaments immunosuppresseurs et des patients n'ayant plus besoin des corticoïdes.

##### 4.3.3 Evaluation de l'efficacité

La réponse (évaluée une fois par mois) est définie comme une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), conformément aux critères proposés par Couriel<sup>1</sup> intégrés en fonction des paramètres

fondamentaux spécifiques à la GVHc, relatifs à des manifestations organiques spécifiques, comme le suggère Pavletic.<sup>2</sup> ([www.asbmt.org/gvhd/index.htm](http://www.asbmt.org/gvhd/index.htm))

La RC est définie comme la résolution de toutes les manifestations de GVHc cutanée (en termes de sclérose, éruption érythémateuse ou ulcères) et la résolution de toutes les manifestations liées à la GVHc dans les organes spécifiques atteints, sauf certaines modifications irréversibles.

La RP est établie de la façon suivante, en fonction de la réponse évaluée dans les principaux organes atteints: pour l'atteinte cutanée généralisée, la RP est définie comme une amélioration observée sur au moins 50 % de la surface corporelle concernée (en termes de sclérose, éruption érythémateuse ou ulcères).

- Une amélioration significative du bilan de performances de Zubrod (BP) de 1 ou plus (confirmant une amélioration fonctionnelle) est également requise : l'évaluation du BP de Zubrod est effectuée par un médecin certifié expérimenté dans la prise en charge de la GVHc. Pour mesurer exactement la réponse (en termes de surface corporelle atteinte et d'épaisseur cutanée) chez les patients ayant des lésions de sclérose cutanée, on utilisera un score cutané total (SCT), calculé conformément au système de score de Rodnan modifié (SSRm)<sup>3</sup>. Ce score consiste à évaluer l'épaisseur de la peau du patient par palpation clinique sur une échelle de 0 à 3 (0 = peau normale ; 1 = léger épaissement ; 2 = épaissement modéré ; 3 = épaissement sévère avec incapacité de pincer la peau pour former un pli), au niveau de chacune des 17 régions superficielles anatomiques du corps : visage, face antérieure du thorax, abdomen, doigts, avant-bras, bras, cuisses, jambes, dos des mains et des pieds (droits et gauches séparément). Ces valeurs individuelles sont additionnées et la somme est définie comme le SCT.
- La RP pour la GVHc oculaire est définie comme une amélioration subjective, se manifestant par une diminution d'au moins 50 % de la fréquence d'administration des larmes artificielles ou une amélioration du test de Schirmer d'au moins 3 mm au niveau d'un œil ou des deux yeux.
- Concernant l'appareil respiratoire, la RP est définie comme une amélioration prolongée et mesurable des explorations fonctionnelles respiratoires (DLCO et/ou VEMS) et/ou une capacité à diminuer les corticoïdes d'au moins 50 %, sans détérioration de la fonction pulmonaire. Pour mieux normaliser l'amélioration fonctionnelle respiratoire, un score fonctionnel pulmonaire (SFP) est calculé avant et après le traitement, comme le suggère la conférence consensuelle du National Institute of Health pour la GVHc;<sup>4</sup> de même, chez les patients ayant une atteinte gastro-intestinale, les réponses seront classées selon des échelles de sévérité de 0 à 3 (les détails de l'évaluation de la réponse dans les principaux organes atteints sont présentés en annexe).

Une non réponse (NR) est définie comme l'absence de modification des manifestations de la GVHc ou toute réponse mineure (RM) ne répondant pas aux critères mentionnés plus haut pour la RP; les patients qui décèdent précocement en raison de la GVHc avant le moment choisi pour l'évaluation de la réponse, ainsi que ceux nécessitant une augmentation de la dose de corticoïdes seront considérés comme présentant une NR.

La progression de la maladie est définie comme toute aggravation des manifestations cliniques de la GVHc sous traitement; les patients présentant une RC ou une RP dans un organe et simultanément une NR ou une progression dans un autre organe seront considérés comme présentant une réponse mixte (RMX). Les réponses NR, RM, progression et RMX seront considérées comme des échecs de traitement.

#### 4.4 Calcul du nombre de sujets

##### PHASE D'INDUCTION : (65 patients)

Le nombre de sujets nécessaires pour la phase de rattrapage est de 39 patients (voir ci-dessous); selon notre expérience, 60 % des patients sous IM arrêteront ce traitement pour intolérance ou résistance au traitement. Il est donc nécessaire de recruter 65 patients pour la phase initiale d'induction.

##### PHASE DE RATTRAPAGE : (39 patients)

L'étude sera menée conformément une procédure de Fleming à deux étapes.<sup>5</sup> Pour un risque de première espèce de 5 %, une puissance de 80 % et un taux de réponse estimé de 50 % sous nilotinib, contre 30 % sous traitement immunosuppresseur standard, le nombre de sujets à recruter est de 39 patients. (test exact unilatéral, PASS 2008).

#### 4.5 Méthode et stratégie d'analyse

**Réalisation pratique** : Le responsable est Monsieur le Professeur Alain Duhamel/ CERIM – CHRU de LILLE-Université de LILLE2 - Logiciel SASS.

Les professeurs Alain Duhamel et Ibrahim Yakoub-Agha sont les responsables de la gestion des modifications apportées au plan d'analyse.

#### **Stratégie d'analyse des données :**

Tout patient inclus dans l'étude et ayant reçu au moins 4 semaines de traitement par IM et/ou nilotinib sera pris en compte dans l'analyse d'efficacité (population en intention de traiter) : la population en ITT est en principe définie comme tous les sujets inclus ayant reçu au moins une dose d'IM.

Tout patient inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une administration d'IM et/ou nilotinib sera pris en compte dans l'analyse de tolérance (population de tolérance).

Les patients ne recevant aucune dose d'IM, ni de nilotinib ne seront pas analysés et seront remplacés pour obtenir 65 patients dans l'analyse statistique.

Les données qualitatives seront décrites par les fréquences et les pourcentages et seront représentées à l'aide d'histogrammes ou de diagrammes de distribution.

Les données quantitatives seront décrites à l'aide des calculs de moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et valeurs extrêmes. L'hypothèse de distribution normale sera testée par le test de Shapiro-Wilk.

Cette analyse descriptive sera effectuée sur les paramètres suivants :

- Caractéristiques des patients et de la greffe
- Critères primaires et secondaires d'efficacité

Les taux d'événements indésirables seront estimés par leurs intervalles de confiance à 95 %.

Analyses de survie effectuées séparément selon les 2 groupes : le groupe de patients n'ayant pas participé à la deuxième phase et le groupe de patients ayant participé à la deuxième phase :

- La survie globale et l'EFS (Event Free Survival) seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier.
- La récurrence et la GVH seront analysées par la méthode de Kalbfleisch et Prentice, avec l'évènement décès considéré comme un risque compétitif.

**Une analyse intermédiaire** sera effectuée lorsque le **20<sup>ème</sup> patient inclus dans la phase de rattrapage** aura été traité pendant 3 mois par nilotinib et aura été évalué.

Si le nombre de répondeurs est inférieur ou égal à **6/20**, la PHASE DE RATRAPAGE de l'étude sera interrompue pour taux de réponse insuffisant. Tous les patients suivants recevront directement un autre TRAITEMENT DE RATRAPAGE.

Si le nombre de répondeurs est supérieur ou égal à **12/20**, l'étude sera arrêtée car l'efficacité sera prouvée.

L'étude sera poursuivie si le nombre de répondeurs est compris entre **7 et 11/20** et 19 autres patients seront alors recrutés. Dans ce dernier cas, les résultats seront interprétés de la façon suivante :

L'efficacité du nilotinib sera prouvée si le nombre de répondeurs est supérieur ou égal à 17/39 patients.

Lors de l'analyse intermédiaire, la décision de poursuivre ou non l'essai sera prise en concertation avec le promoteur.

#### **Définition des critères de jugement pour l'analyse statistique.**

##### ➤ **Réussite thérapeutique :**

La réussite thérapeutique est définie comme le taux de réponse (RC + RP) 12 semaines après l'administration du premier ITK (IM ou nilotinib), sans administration de traitement systémique secondaire (défini ci-dessous) à un moment donné. Selon les prévisions, le décès ou la sortie prématurée sans informations de suivi après la réponse de la GVHc mais avant l'analyse finale sera une situation rare, qui ne sera pas utilisée pour retirer le classement de réussite thérapeutique dans le cadre de cette étude, puisque le traitement aura permis de contrôler efficacement la GVHc. Il est possible que le traitement immunosuppresseur systémique soit arrêté avant la résolution de toutes les manifestations réversibles de la GVHc chez certains patients. Un traitement topique pourra être poursuivi dans cette situation, à la discrétion du médecin traitant. L'arrêt des médicaments immunosuppresseurs pour induire une réponse anti-tumorale après l'apparition d'une récurrence de cancer ou d'un cancer secondaire ne sera pas classé comme une réussite thérapeutique.

Il est possible que le traitement initial par ITK améliore les possibilités de réussite après un traitement systémique secondaire. Ce critère ne sera toutefois pas utilisé, pour éviter tout biais et facteur de confusion éventuels.

➤ **Échec thérapeutique :**

L'échec thérapeutique sera défini comme la présence d'au moins un des critères suivants :

- Absence de réponse complète ou partielle à la semaine 12.
- Besoin d'un autre traitement en raison d'une progression de la GVHc à tout moment (Traitement systémique secondaire).
- Besoin d'un autre traitement en raison d'une intolérance aux ITK à tout moment (Traitement systémique secondaire).
- Décès avant la semaine 12 pour des causes autres qu'un cancer récidivant.
- Sortie d'étude sans information de suivi.

Du point de vue du patient, un traitement secondaire et un décès ont une signification très différente en ce qui concerne l'efficacité, puisque la nécessité d'un deuxième traitement ne conduit pas inévitablement à la mort. Cependant, du point de vue de l'étude clinique, les deux événements indiquent que le médicament de l'étude n'a pas eu l'efficacité escomptée.

Contrairement à l'IM, l'arrêt du traitement par nilotinib en raison d'une toxicité ne sera pas classé systématiquement comme un échec thérapeutique en soi car il est possible qu'une courte période d'administration du médicament de l'étude soit finalement bénéfique à long terme pour la réussite thérapeutique. Après l'apparition d'une toxicité sous nilotinib, les patients seront suivis pour éventuellement instaurer ultérieurement un traitement systémique secondaire, détecter l'apparition d'une récurrence de cancer ou d'un décès de causes autres qu'une récurrence de cancer, ou éviter un arrêt prématuré sans informations de suivi. Tous ces événements survenant pendant le traitement de l'étude administré pour la GVHc seront classés comme des échecs thérapeutiques.

➤ **Traitement systémique secondaire :**

Le traitement systémique secondaire inclut toutes les interventions destinées à contrôler la GVHc par un effet immunosuppresseur d'un médicament systémique, quel qu'il soit, administré par voie orale ou parentérale, et non fourni initialement dans le cadre de ce protocole.

Les exemples sont notamment les suivants: rituximab, azathioprine, rapamycine, infliximab, daclizumab, étanercept, globuline antithymocyte, thalidomide, chloroquine, clofazimine, photophorèse extracorporelle, et psoralène avec irradiation par UVA.

Un traitement topique (y compris les crèmes aux corticoïdes, le tacrolimus topique, la béclo méthasone ou le budésonide topiques, l'azathioprine topique et les corticoïdes ophtalmiques) n'est pas considéré comme un traitement systémique secondaire.

Une augmentation de la dose de prednisone et toute reprise de traitement par prednisone ou médicament de l'étude après une interruption antérieure pour quelque raison que ce soit, ne sont pas considérées comme un traitement systémique secondaire. Une augmentation de la dose de ciclosporine ou la reprise d'un traitement par ciclosporine après une interruption antérieure pour quelque raison que ce soit ne sont pas considérées comme un traitement systémique secondaire, si le médicament en question était inclus dans le traitement immunosuppresseur lors de l'instauration du traitement par ITK pour la GVHc.

Le remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus en raison d'effets indésirables médicamenteux n'est pas considéré comme un traitement secondaire. Cette information doit être consignée dans le cahier d'observation de l'étude.

➤ **Récidive de cancer :**

Dans le cadre de cette étude, une récurrence de cancer après une allogreffe est définie comme tout signe clinique ou histologique démontrant la présence d'un cancer considéré comme l'indication de la greffe. Une récurrence de cancer après une allogreffe sera également définie comme toute intervention post-greffe non utilisée en routine pour empêcher l'apparition d'une récurrence patente, instaurée après la mise en évidence de résultats biologiques montrant la persistance de cellules malignes mais sans signes cliniques ou histopathologiques de récurrence. Une récurrence de cancer après un traitement de conditionnement non myéloablatif ou à intensité réduite sera définie comme toute intervention ad hoc post-greffe destinée à induire un effet antinéoplasique à médiation immunitaire du donneur, instaurée après la mise en évidence de manifestations cliniques ou biologiques indiquant la nécessité de supprimer un cancer persistant ou évolutif. Des exemples de ce type d'interventions incluent le retrait accéléré des médicaments immunosuppresseurs systémiques et les perfusions de lymphocytes de donneur.

## V Logistique de l'étude

### 5.1 Equipes participantes et lieux de réalisation de la recherche.

Cette étude sera réalisée dans les services d'Hématologie des centres énumérés à la première page.

### 5.2 Déroulement pratique de la recherche

#### ➤ Procédure d'inclusion.

Lors d'une consultation dans le service d'hématologie, l'investigateur dispensera l'information au patient et répondra à toutes ses éventuelles questions sur l'étude avant de recueillir son consentement libre et éclairé, daté et signé.

Après le recueil du consentement, l'évaluation de la GVHc (détaillée ci-dessous) et la vérification des critères d'inclusion, le patient sera éligible pour être inclus dans l'étude.

Pour l'inclusion, chaque centre devra envoyer un fax d'inclusion à la FRC du CHRU de Lille et il lui sera retourné un fax de confirmation comportant un numéro d'inclusion, conformément aux procédures standards.

L'enregistrement des patients inclus dans l'étude sera réalisé dans la base Promise du groupe EBMT et dans le cahier d'observation sur papier de l'étude. Ce numéro servira de référence pour tout échange avec le promoteur.

#### ➤ Evaluation de la GVHc

- Seuls les patients répondant aux critères du NIH relatifs à la GVHc extensive nécessitant un traitement par voie générale et résistante à au moins un traitement immunosuppresseur systémique sont éligibles pour être inclus dans l'étude.

- Les receveurs d'allogreffe ayant développé une GVHc extensive réfractaire feront l'objet d'un dépistage d'éligibilité. Après la vérification des critères d'inclusion et de non inclusion et la signature du consentement, ces patients pourront être inclus dans l'étude.

- Le diagnostic de GVHc extensive est défini conformément au consensus du groupe de travail du NIH.

- La résistance à un premier traitement immunosuppresseur est définie comme l'absence de réponse (non réponse = NR) au bout de 3 mois de traitement immunosuppresseur systémique ou de progression de la maladie à n'importe quel moment du traitement immunosuppresseur initial.

- La non réponse (NR) est définie comme l'absence de modifications des manifestations de la GVHc ou une réponse mineure éventuelle (RM).
- Les patients nécessitant une augmentation de la dose de corticoïdes seront considérés comme présentant une NR.
- La progression de la maladie (PM) est définie comme toute aggravation des manifestations cliniques de la GVHc sous traitement.
- Les patients ayant une réponse dans un organe (réponse complète ou partielle) et simultanément une NR ou une PM dans un autre organe seront considérés comme ayant une réponse mixte (RMX).
- Les réponses NR, RM, PM et RMX seront considérées comme des échecs de traitement.

- Diagnostic de GVHc :

- Présence d'au moins un signe de GVHc ou d'au moins 1 manifestation distinctive confirmée par des résultats de biopsie ou d'autres examens pertinents
- Diagnostic différentiel de GVHc à exclure, par exemple : toxicité, infection
- Signes distinctifs de GVHc au niveau de la peau et des annexes, de la bouche, des yeux, des organes génitaux féminins, du tube digestif, des poumons et des tissus conjonctifs. Une biopsie et d'autres examens permettent souvent de confirmer la présence d'une GVHc mais ne sont pas toujours réalisables et ne sont pas obligatoires si le patient présente au moins un signe caractéristique de GVHc. Par conséquent, la pratique d'une biopsie est laissée à l'appréciation du médecin.

- Définition d'une GVHc limitée et d'une GVHc extensive :
  - ✓ Une GVHc limitée est définie par au moins un des deux critères suivants :
    1. Atteinte cutanée localisée
    2. Dysfonctionnement hépatique dû à la GVHc
  - ✓ Une GVHc extensive est définie de la façon suivante :

Présence de :

    1. Atteinte cutanée généralisée ou
    2. Atteinte cutanée localisée et/dysfonctionnement hépatique dû à la GVHc, avec en plus :
      - a. Histologie hépatique montrant une hépatite agressive chronique, une nécrose en pont ou une cirrhose ou
      - b. Atteinte oculaire : test de Schirmer avec humidification < 5 mm ou
      - c. Atteinte des glandes salivaires mineures ou de la muqueuse buccale mises-en évidence sur la biopsie labiale ou
      - d. Atteinte de n'importe quel autre organe cible.

➤ Evaluations de prétraitement (Screening) :

- Outre l'évaluation de la GVHc extensive détaillée ci-dessus, les évaluations suivantes devront être effectuées dans les deux semaines précédant le début de l'étude :
  - Antécédents médicaux
  - Examen clinique, y compris signes vitaux, poids, bilan de performances
  - Documentation des doses quotidiennes de corticoïdes et des traitements immunosuppresseurs antérieurs
  - Numération formule sanguine complète (NFS)
  - Biochimie sanguine : glucose, sodium, potassium, créatinine, calcium, protéines totales, albumine, bilirubine totale, phosphatases alcalines, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), LDH
  - Électrocardiogramme avec calcul de l'intervalle QTc
  - Biopsie cutanée, chez les patients ayant une atteinte cutanée.
  - Biomarqueurs (à envoyer à Lille)
  - Radiographie thoracique
  - Explorations fonctionnelles pulmonaires (DLCO et/ou VEMS)
  - Test de grossesse
  - Questionnaire de qualité de vie.

A l'issue des évaluations du Screening et après vérification des critères d'inclusion/de non-inclusion, le patient sera inclus dans l'étude et l'investigateur procédera à la prescription du traitement qui sera délivré par la pharmacie du centre. (IM0).

➤ Traitement immunosuppresseur présent à l'inclusion.

Le traitement préalable à l'inclusion sera maintenu, il sera diminué puis arrêté selon l'habitude de chaque centre chez les patients répondeurs aux ITK.

➤ Calendrier des évaluations.

La marge de tolérance autorisée pour établir le planning des visites est de +/- 6 jours.

**Pour les patients sous IM seul :**

La durée totale de la période de suivi pour ces patients sera de 52 semaines après le traitement IM, avec 6 visites de suivi aux semaines IM4, IM8, IM12, IM26, IM38 et IM52.

**Pour les patients nécessitant une phase de rattrapage :**

Après le passage au nilotinib, la durée totale de la période de suivi pour cette phase sera de 52 semaines après le traitement par nilotinib, avec 6 visites de suivi aux semaines nilo4, nilo8, nilo12, nilo26, nilo38 et nilo52.

➤ Description des évaluations.

Les évaluations décrites ci-dessous doivent être effectuées aux visites des semaines IM4, IM8, IM12, IM26, IM38 et IM52 et/ou nilo4, nilo8, nilo12, nilo26, nilo38 et nilo52

- Evaluation de la GVHc (voir annexe 5, 6 et 7)
- Examen clinique, y compris signes vitaux, poids, bilan de performances
- Documentation des doses quotidiennes de corticoïdes et des traitements immunosuppresseurs antérieurs
- Numération formule sanguine complète (NFS)
- Biochimie sanguine: glucose, sodium, potassium, créatinine, calcium, protéines totales, albumine, bilirubine totale, phosphatases alcalines, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), LDH
- Électrocardiogramme avec calcul de l'intervalle QTc
- Questionnaire de qualité de vie.
- Biomarqueurs (à envoyer à Lille)
- Biopsie cutanée, chez les patients ayant une atteinte cutanée : à effectuer aux visites IM0, IM12 et IM52 et/ou nilo0, nilo12et nilo52. Les biopsies cutanées ne sont pas nécessaires chez les patients arrêtant le traitement par ITK.
- Explorations fonctionnelles respiratoires (DLCO et/ou VEMS): à effectuer aux visites IM12, IM26 et IM52 et/ou nilo 0, nilo12, nilo26 et nilo52. Les explorations fonctionnelles pulmonaires ne sont pas nécessaires chez les patients arrêtant le traitement par ITK.
- Test de grossesse, le cas échéant.
- Questionnaire de qualité de vie.

La visite de sortie prématurée de l'étude doit comporter un examen clinique et la raison exacte conduisant à cette sortie prématurée d'étude. S'il y a lieu, des examens biologiques seront effectués dont la nature sera décidée par le médecin responsable du patient.

Les questionnaires remplis par les patients devront être retournés sous pli scellé à la DRC du CHU de Lille où toutes les données de l'essai sont centralisées

### 5.3 Durée

- Durée de la période d'inclusion : 1 an.
- Durée de la participation à l'étude pour un sujet : 1 an pour les patients sous IM seul et 2 ans pour les patients effectuant les 2 phases (Imatinib + Nilotinib).
- Durée de la recherche : 3 ans.

Le promoteur se réserve le droit d'interrompre l'essai en raison d'un défaut d'inclusion. L'étude pourra être arrêtée par décision conjointe de l'autorité compétente, du promoteur ou de l'investigateur coordonnateur.

### 5.4 Critères d'arrêt de participation à l'étude

Un arrêt prématuré est défini par l'arrêt de la participation avant la fin de l'étude d'un patient sélectionné pour participer à l'étude. Les critères d'arrêt prématuré de l'étude sont les suivants :

- Refus du patient de poursuivre l'étude
- Interruption de l'étude conformément à la décision du promoteur ou des autorités réglementaires.

En cas d'arrêt prématuré pendant la période de sélection, le patient sera remplacé et ses données ne seront pas prises en compte dans l'analyse.

L'expérience acquise concernant l'utilisation de l'IM et du nilotinib dans différentes situations cliniques ne suggère pas un risque significatif d'événements indésirables sévères liés au médicament de l'étude. Par conséquent, dans le cadre de cette étude, aucun critère d'arrêt prématuré ne sera défini à l'avance. Cependant, le promoteur pourra arrêter l'étude en cas de nombre insuffisant de patients recrutés. L'étude pourra également être interrompue en accord avec les autorités sanitaires, le promoteur et le coordinateur.

Chaque sujet pourra sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur coordonnateur mais aussi par décision d'un co-investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation et comme il est mentionné dans le formulaire de recueil du consentement.

#### 5.5 Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion

Il n'existe pas d'interdiction de participation simultanée à une autre recherche pendant la durée de l'étude à la condition que cette recherche ne comporte pas un médicament à l'essai, ni un traitement de la GVHc. Il n'y a pas de période d'exclusion.

#### 5.6 Bénéfices, risques et contraintes de l'étude

##### Bénéfices :

- Arrêt de l'utilisation à long terme de médicaments immunosuppresseurs, notamment les corticoïdes (et leurs effets indésirables à long terme)
- Diminution de la mortalité non liée à une récurrence (MNR), d'origine infectieuse ou non infectieuse.
- Amélioration des paramètres de qualité de vie.

Risques : Risques liés aux médicaments de l'étude

#### 5.7 Comité de surveillance indépendant

Un comité de surveillance indépendant sera constitué selon la « Charte de fonctionnement du Comité de Surveillance Indépendant » (Cf. Annexe 11).

Son rôle et sa composition sont indiqués dans la « Procédure d'organisation du Comité de Surveillance Indépendant » (Cf. Annexe 12).

## **VI Traitement**

Cf. RCP (Annexe 2)

### **6.1 Médicament expérimental et circuit du médicament**

#### **6.1.1 Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux**

*Imatinib mésilate (IM)*,

L'IM sera fourni sous forme de comprimés à 100 mg et ne sera pas administré en fonction du poids ou de la surface corporelle.

*Nilotinib*,

Le nilotinib est fourni sous forme de gélules de gélatine dure dosées à 200 mg et ne sera pas administré en fonction du poids ou de la surface corporelle.

#### **6.1.2 Posologie**

*Imatinib mésilate*: dose de 100 à 400 mg/jour par voie orale.

*Nilotinib* : dose de 200 à 800 mg/jour par voie orale.

#### **6.1.3 Voie et modalités d'administration**

*Imatinib mésilate (IM)*,

Il sera demandé aux patients d'avaler les gélules/comprimés en entier, sans les mâcher. L'imatinib devra être pris avec un verre d'eau et des aliments.

*Nilotinib*,

Le nilotinib NE DOIT PAS être pris avec des aliments. Aucun aliment ne doit être consommé dans les 2 heures précédant la prise de la dose et rien ne doit être ingéré, à part de l'eau, pendant au moins une heure après la prise du nilotinib.

#### **6.1.4 Schéma et durée du traitement**

Il s'agit d'une étude comportant deux phases : le traitement par ITK est administré en plus du traitement immunosuppresseur systémique en cours.

*Phase d'induction* : Imatinib mésilate – dose initiale de 100 mg/jour puis augmentation de 100 mg/jour toutes les deux semaines jusqu'à la dose maximum tolérée ou 400 mg/jour, en fonction de ce qui survient en premier.

Chez les répondeurs et en absence de toxicité, le traitement sera maintenu pendant un an. Les patients arrêtant l'IM au bout de 3 mois pour absence de réponse (aucune réponse = maladie stable), ceux qui présentent une progression de la maladie à n'importe quel moment, ceux qui présentent une récurrence après une réponse initiale à n'importe quel moment, ou ceux qui arrêtent pour apparition d'une toxicité à n'importe quel moment, pourront entrer dans la phase de rattrapage.

*Phase de rattrapage* :

Nilotinib – dose initiale de 200 mg/jour puis augmentation de 200 mg/jour toutes les deux semaines jusqu'à la dose maximale tolérée ou 800 mg/jour, en fonction de ce qui survient en premier. En absence de toxicité, le traitement sera maintenu pendant un an. Les patients présentant une absence de réponse (aucune réponse = maladie stable) au bout de 3 mois, ceux qui présentent une progression de la maladie à n'importe quel moment ou ceux qui présentent une récurrence après une réponse initiale à n'importe quel moment sortiront de l'étude.

*Directives relatives aux diminutions de posologie* :

La diminution de posologie des médicaments à l'essai est autorisée dans les deux phases.

Médicament de l'étude et dose	Imatinib jusqu'à 400 mg / jour	Nilotinib jusqu'à 400 mg deux fois par jour
<b>Evénements Indésirables (EI) attendus</b>		
Grade 2 (persistant > 7 jours avec des soins palliatifs optimaux)	<p>*Suspendre le traitement et reprendre l'imatinib à la même dose après récupération de l'EI à un grade ≤ 1. Si la récupération à un grade ≤ 1 n'est pas effective au bout de 28 jours, le patient doit arrêter l'Imatinib et entrer dans la phase de rattrapage. <i>Si la toxicité observée sous Imatinib contre-indique l'utilisation du Nilotinib, le patient devra sortir de l'étude.</i></p>	<p>*Suspendre le traitement et reprendre le nilotinib à la même dose après récupération de l'EI à un grade ≤ 1. Si la récupération à un grade ≤ 1 n'est pas effective au bout de 28 jours, le patient doit sortir de l'étude.</p>
Grade ≥ 3	<p>* Suspendre le traitement et reprendre l'imatinib à 50 % de la dose après récupération de l'EI à un grade ≤ 1. Si la récupération à un grade ≤ 1 n'est pas effective au bout de 28 jours, le patient doit arrêter l'Imatinib et entrer dans la phase de rattrapage. <i>Si la toxicité observée sous Imatinib contre-indique l'utilisation du Nilotinib, le patient devra sortir de l'étude.</i></p> <p>* En cas de récurrence de la toxicité, suspendre à nouveau le traitement jusqu'à la récupération de l'EI à un grade ≤ 1, puis reprendre l'imatinib au palier de dose inférieure.</p> <p>* En cas de nouvelle récurrence le patient doit arrêter l'Imatinib et entrer dans la phase de rattrapage. <i>Si la toxicité observée sous Imatinib contre-indique l'utilisation du Nilotinib, le patient devra sortir de l'étude.</i></p>	<p>*Suspendre le traitement et reprendre le nilotinib à 50 % de la dose après récupération de l'EI à un grade ≤ 1. Si la récupération à un grade ≤ 1 n'est pas effective au bout de 28 jours, le patient doit sortir de l'étude.</p> <p>* En cas de nouvelle récurrence ↳ arrêter le traitement.</p>
<b>Evénements Indésirables (EI) inattendus</b>		
Grade 2	<p>* Suspendre le traitement et reprendre l'imatinib à 50 % de la dose après récupération de l'EI à un grade ≤ 1. Si la récupération à un grade ≤ 1 n'est pas effective au bout de 28 jours, le patient doit arrêter l'Imatinib et entrer dans la phase de rattrapage. <i>Si la toxicité observée sous Imatinib contre-indique l'utilisation du Nilotinib, le patient devra sortir de l'étude.</i></p> <p>*En cas de récurrence de la toxicité, suspendre à nouveau le traitement jusqu'à la récupération de l'EI à un grade ≤ 1, puis reprendre l'imatinib au palier de dose inférieure. Si la récupération à un grade ≤ 1 n'est pas effective au bout de 28 jours, le patient doit arrêter l'Imatinib et entrer dans la phase de rattrapage. <i>Si la toxicité observée sous Imatinib contre-indique l'utilisation du Nilotinib, le patient devra sortir de l'étude.</i></p> <p>* En cas de nouvelle récurrence le patient doit arrêter l'Imatinib et entrer dans la phase de rattrapage. <i>Si la toxicité observée sous Imatinib contre-indique l'utilisation du Nilotinib, le patient devra sortir de l'étude.</i></p>	<p>*Suspendre le traitement et reprendre le nilotinib à 50 % de la dose après récupération de l'EI à un grade ≤ 1. Si la récupération à un grade ≤ 1 n'est pas effective au bout de 28 jours, le patient doit quitter l'étude.</p> <p>*En cas de nouvelle récurrence ↳ arrêter le traitement.</p>
Grade 3-4	<p>Suspendre le traitement. Le patient doit arrêter l'Imatinib et entrer dans la phase de rattrapage. <i>Si la toxicité observée sous Imatinib contre-indique l'utilisation du Nilotinib, le patient devra sortir de l'étude.</i></p>	<p>Suspendre le traitement et arrêter la participation du patient à l'étude.</p>

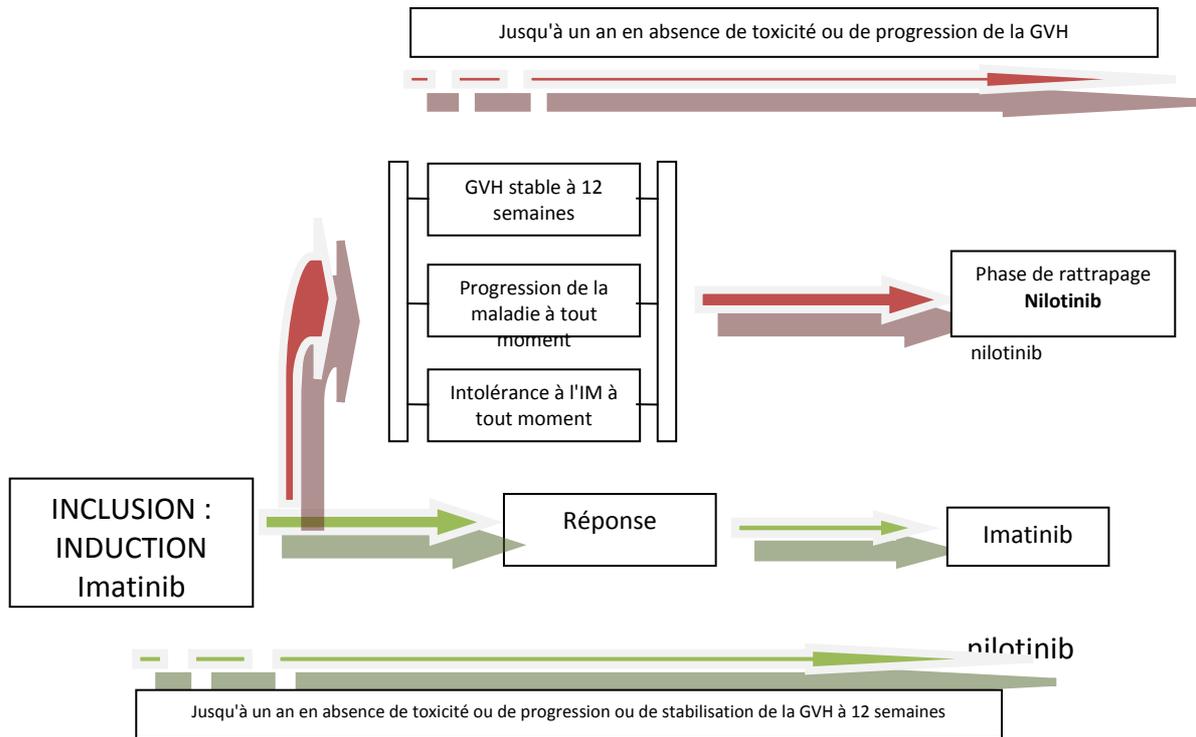
Schéma des diminutions de dose :

Diminution de dose de l'Imatinib

- (50% de 400) 200 mg => 2 gélules de 100 mg.
- (50% de 300) 150 mg => J1 = 2 gélules de 100 mg – J2 = 1 gélule de 100 mg.
- (50% de 200) 100 mg => 1 gélule de 100 mg.
- (50% de 100) 50 mg => 1 gélule de 100 mg – 1 jour/2.

Diminution de dose du Nilotinib

- (50% de 800) 400 mg => 2 gélules de 200 mg.
- (50% de 600) 300 mg => J1 = 2 gélules de 200 mg – J2 = 1 gélules de 200 mg.
- (50% de 400) 200 mg => 1 gélules de 200 mg.
- (50% de 200) 100 mg => 1 gélule de 200 mg – 1 jour/2.



6.1.5 Circuit du médicament

➤ Fourniture des traitements.

Les traitements à l'étude (Glivec et Tassigna) seront fournis sous format commercial par les Laboratoires NOVARTIS selon la convention financière en vigueur signée avec le CHRU de Lille (Promoteur). Les traitements seront livrés au sous-traitant pharmaceutique LC2 à la demande du promoteur. LC2 procèdera à l'étiquetage des traitements (Cf. Annexe 10), en conformité avec la réglementation en vigueur dans le cadre d'un essai clinique, puis à la distribution des traitements aux pharmacies des différents centres participant à l'étude. Il aura également en charge le stockage et la destruction des traitements.

L'approvisionnement initial en imatinib comprend le traitement pour 2 patients. Le ré-approvisionnement se fait sur demande auprès du Promoteur.

L'approvisionnement initial en nilotinib comprend le traitement pour un patient. Le ré-approvisionnement se fait sur demande auprès du Promoteur.

➤ Dispensation.

Prescription – Observance - Délivrance du traitement => A l'issue de chaque visite, après vérification de la tolérance et des possibles effets indésirables, l'investigateur procédera à la vérification de l'observance (comptabilité) des traitements restitués par le patient.

Cela permettra à l'investigateur de procéder à une nouvelle prescription de traitement à chaque visite en prenant en compte la posologie et la date de la prochaine visite.

Restitution des traitements non utilisés => A la fin de chaque visite, le patient devra restituer les boîtes de traitements à l'investigateur, afin que celui-ci puisse procéder à la vérification de l'observance (comptabilité) avant de les restituer à la pharmacie de l'hôpital.

Le pharmacien procédera lui aussi à la comptabilité des traitements avant de les stocker dans le local retour adapté et l'ARC Promoteur procédera à la comptabilité avant la destruction.

➤ Traçabilité.

Selon la législation en vigueur, les réceptions, les stockages et les dispensations des traitements seront tracés pour les Essais Cliniques soit en utilisant les supports fournis par le Promoteur, soit en utilisant les supports existants dans chaque centre participant à cette étude.

➤ Supports.

Chaque centre aura la possibilité d'utiliser les documents existants dans les services sous réserve que ceux-ci comportent tous les éléments réglementaire. Vous trouverez une ordonnance spécifique à l'étude pour les centres qui le désirent. (Annexe 9)

## 6.2. Médicament concomitant

Cf. Fiche du Résumé des Caractéristiques du Produit (Annexe 2)

### 6.2.1 Liste des médicaments interdits

- Tout traitement systémique secondaire qui n'était pas prescrit à l'inclusion dans l'étude.

Le traitement systémique secondaire inclut toutes les interventions destinées à contrôler la GVHc par un effet immunosuppresseur d'un médicament systémique, quel qu'il soit, administré par voie orale ou parentérale, et non fourni initialement dans la cadre de ce protocole.

Les exemples sont notamment les suivants : rituximab, azathioprine, rapamycine, infliximab, daclizumab, étanercept, globuline antithymocyte, thalidomide, chloroquine, clofazimine, photophorèse extracorporelle, et psoralène avec irradiation par UVA.

Un traitement topique, y compris les crèmes aux corticoïdes, le tacrolimus topique, la béclo méthasone ou le budésonide topiques, l'azathioprine topique et les corticoïdes ophtalmiques, n'est pas considéré comme un traitement systémique secondaire.

Une augmentation de la dose de prednisone et toute reprise de traitement par prednisone ou médicament de l'étude après une interruption antérieure pour quelque raison que ce soit ne sont pas considérées comme un traitement systémique secondaire. Une augmentation de la dose de ciclosporine ou la reprise d'un traitement par ciclosporine après une interruption antérieure pour quelque raison que ce soit ne sont pas considérées comme un traitement systémique secondaire, si le médicament en question était inclus dans le traitement immunosuppresseur lors de l'instauration du traitement par ITK pour la GVHc.

Le remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus en raison d'effets indésirables médicamenteux n'est pas considéré comme un traitement secondaire. Cette information doit être consignée dans le cahier d'observation de l'étude.

- La rifampicine et le nilotinib ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

### 6.2.2 Liste des Médicaments autorisés mais leur prescription nécessite des précautions particulières

#### Substances susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de l'imatinib mésilate

L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée [par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou hypericum perforatum (millepertuis)],

**Substances susceptibles de augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib mésilate**

La prudence est requise lorsque Glivec est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine).

**Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par Glivec :**

Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez les patients recevant un traitement par lévothyroxine.

L'imatinib doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine ou pimozide). Par ailleurs, Glivec peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est-à-dire les statines, etc.).

La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

**Substances susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nilotinib**

Il faut donc éviter le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine et téliithromycine. L'utilisation d'autres médicaments concomitants inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doit être envisagée.

**Substances susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de nilotinib**

L'administration concomitante des médicaments inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) diminue aussi probablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative.

Chez les patients pour lesquels les inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des thérapeutiques alternatives entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être utilisées.

Le nilotinib peut être utilisé de façon concomitante avec l'ésoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons si nécessaire.

**Substances dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le nilotinib**

En l'absence de données à l'état d'équilibre, un contrôle des marqueurs pharmacodynamiques de la warfarine (INR ou temps de Quick) est recommandé après l'initiation d'un traitement par le nilotinib (au moins pendant les 2 premières semaines).

La prudence est requise en cas d'administration concomitante de Tassigna et de substrats de ces enzymes ayant un index thérapeutique étroit [par ex. astémizole, terféndine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)].

**Médicaments anti-arythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT**

Il faut utiliser le nilotinib avec prudence chez les patients présentant ou pouvant développer un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des médicaments anti-arythmiques tels que amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine ou sotalol, ou d'autres médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone ou moxifloxacine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

## VII Biologie et collection biologique

### 7.1 Prélèvements sanguins standards

Pour les visites de la phase d'induction (IM0, IM4, IM8, IM12, IM26, IM38 et IM52) et de rattrapage (nilo 0, nilo4, nilo8, nilo12, nilo26, nilo38 et nilo52) seront prélevés pour le bilan biologique standard :

- 5 mL de sang total sur tube EDTA pour la numération formule sanguine et les plaquettes
- 5 mL de sang total sur tube sec pour la biochimie (glucose, sodium, potassium, créatinine, calcium, protéines totales, albumine, bilirubine totale, phosphatases alcalines, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), LDH).

Ces prélèvements ne feront l'objet d'aucune conservation en vue de la constitution d'une collection biologique.

### 7.2 Prélèvement des biomarqueurs

Un prélèvement des Biomarqueurs est prévu avant le début de l'Imatinib (IM0), tous les 3 mois, avant le début du Nilotinib si applicable et en fin d'étude.

Les prélèvements seront envoyés des centres participants au CHRU de Lille par transporteur agréés selon la réglementation des matières dangereuses et les frais d'expédition seront pris en charge par le CHRU de Lille.

Il sera prélevé 2 tubes secs de 5 ml, 1 tube EDTA de 5ml, 1tube sec de 7ml et 1 tube EDTA 7ml. La conservation se fera à -80°C.

Détail des tubes :

IFI, dot, FR et ANTI-PHOSPHOLIPIDES : 1 tube sec 5ml

Immunoprotéomique : 1 tube sec 5ml

Immunophénotypage lymphocytaire : 1 tube EDTA 5 mL

Sérothèque : 1 tube sec 7 ml

Plasmathèque : 1 tube EDTA 7 mL (à partir duquel seront dosés BAFF, et chaîne légères éventuelles).

#### Description des biomarqueurs :

1. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte
2. Dotblot pour déterminer la spécificité des anticorps antinucléaires (spécificités associées à la sclérodermie (parmi lesquels : anticentromère, anti topoisomérase et anti-PDGF-R) et autres connectivites.
3. Recherche d'anticardiolipine, anti- B2GP1 et anti-phosphatidyléthanolamine
4. Facteurs rhumatoïdes
5. Approche immunoprotéomique pour caractériser les variations du répertoire immunologique lors du traitement par ITK.
6. BAFF sérique
7. Immunophénotypage lymphocytaire
8. Sérothèque et plasmathèque

### 7.3 Biopsies cutanées

Il est prévu de réaliser une biopsie cutanée, chez les patients ayant une atteinte cutanée aux visites IM0, IM12 et IM52 et/ou nilo0, nilo12 et nilo52.

Les biopsies cutanées ne sont pas nécessaires chez les patients arrêtant le traitement par ITK.

#### Description de la biopsie :

1. Biopsie en zone lésée avec mesure du score de Rodnan en regard de la biopsie
2. en condition aseptique
3. 1 biopsie divisée en 3 : 1 pour histologie, 1 pour protéomique et 1 pour ARN
4. histologie : fixation dans le formol puis paraffine
5. protéomique : conservation dans cryotube immédiate dans l'azote puis à -80°C
6. ARN : cryoyube avec RNAlater puis -80°C
7. établissement de culture de fibroblastes à partir des biopsies de peau de 5 patients : la biopsie est lavée et l'hypoderme retiré. La biopsie est coupée en morceaux millimétriques et mise en culture dans du DMEM et conservé à -80.

#### 7.4 Conservation et gestion des échantillons.

Le CRB/CIC9301 assurera la gestion des échantillons biologiques en vue de leur analyse ultérieure, leur stockage et la gestion de ceux-ci dans ses aspects de référencements, de stockage, de traçabilité des entrées, sorties ou incidents pendant toute la durée de la recherche. Ces aspects de l'activité du CRB/CIC9301 sont certifiés conformes à la norme ISO 9001v2008 par l'AFAQ-AFNOR.

Le stockage et la centralisation des produits biologiques sont coordonnés par le CRB/CIC9301 grâce à un logiciel de gestion de prélèvements biologiques qui permet une traçabilité rigoureuse de chaque échantillon.

Ce système utilise des étiquettes spécifiques à code barres. Ce logiciel appelé Databiotec® est localisé et géré par le CIC de Lille. Son accès est contrôlé par mot de passe. Chaque connexion est enregistrée, et l'accès à la base de données est limité selon un profil personnel d'utilisateur.

Tous les mouvements et événements liés à l'existence d'un échantillon (entrées, sorties, réintégration, incidents de la chaîne de froid) sont enregistrés et interrogeables dans le logiciel.

Ce logiciel de gestion et de traçabilité des échantillons permet de gérer :

- le numéro de code des sujets,
- l'étiquetage des échantillons,
- le contenu des tubes,
- l'appartenance des tubes à un protocole de recherche
- les dates d'entrée et de sortie de la banque,
- le type de pathologie,
- éventuellement les problèmes rencontrés.

Chaque échantillon sera identifié de manière unique : le prélèvement appartient à une étude et à un sujet. L'échantillon est identifié à l'aide d'un code barre. Un lecteur de code barre permet d'accéder automatiquement à toutes les informations de l'échantillon. La méthode et les conditions de prélèvement, les intervenants, les informations cliniques, les examens complémentaires, la contamination, la qualité, la dangerosité, l'emplacement de l'échantillon sont enregistrés.

DataBiotec® permet une description précise de tout type de matériel de conservation (conteneurs) en précisant :

- les éléments de stockage : étages, tiroirs, racks, boîtes, puits
- la gestion des emplacements : occupé, réservé, disponible

Il intègre la création de sélection d'échantillons paramétrables qui permettent d'obtenir des regroupements logiques :

- liste des prélèvements et échantillons d'une même journée
- d'une même étude
- de même nature
- pour un même technicien
- dans un même congélateur

La température de stockage des échantillons est contrôlée par des enregistrements continus et les différents conteneurs sont sous alarme centralisée. Un congélateur de secours est disponible afin de pallier rapidement à toute panne.

Les locaux de stockage sont sécurisés (code d'accès électronique, alarme d'intrusion, surveillance vidéo des locaux).

Le Centre de Ressources Biologiques gère, à l'heure d'aujourd'hui, les échantillons biologiques de 70 études, mono- ou multicentriques, régionales, nationales et internationales. Chaque année, le Centre de Ressources Biologiques génère entre 100.000 et 120.000 échantillons biologiques à visée de recherches.

A la fin de la recherche biomédicale, pour les patients qui l'accepteront, les éléments biologiques restant seront intégrés à une collection biologique existante ayant pour thématique le rejet de greffe et déclarée aux autorités compétentes sous le numéro DC-2008-642. Une mise à jour de la déclaration

sera réalisée préalablement à l'intégration des éléments auprès du Ministère de la Recherche et de l'ARS.

## **VIII Événements indésirables**

### **8.1 Définitions**

\* **Événement indésirable** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

\* **Effet indésirable** : tout événement indésirable dû à la recherche.

\* **Événement ou effet indésirable grave** : tout événement ou effet indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en jeu le pronostic vital de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.
- est jugé comme grave sur le plan médical par l'investigateur.

\* **Effet indésirable inattendu** : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.

### **8.2 Événements indésirables et risques liés au protocole**

*Les événements indésirables attendus liés aux produits à l'étude sont listés dans les RCP annexées au protocole.*

### **8.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables**

#### **Responsabilités de l'investigateur :**

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenant pendant la période de l'essai.

Tous les événements indésirables graves devront faire l'objet d'un rapport sur un formulaire "Événement Indésirable Grave" figurant dans le cahier d'observation. Ce formulaire devra être transmis au promoteur (Cellule Vigilance de la Fédération de Recherche Clinique) par fax au 03 20 44 57 11.

Pour chaque événement indésirable, l'investigateur évalue la gravité et le lien de causalité entre l'événement indésirable et :

- le(s) produit(s) à l'étude,
- ou le protocole.

Le suivi des événements indésirables sera assuré par l'investigateur.

#### *Évaluation des toxicités organiques et des infections*

Les effets toxiques liés au traitement et les autres EI et IG sont classés conformément aux critères communs de toxicité de l'Institut national pour le cancer (NCI-CTC), spécification pour les greffes de cellules souches, et sont détaillés dans l'annexe de ce protocole.

Les patients, investigateurs ou cliniciens désignés doivent rechercher et évaluer les EI à chaque visite. Des examens cliniques, diagnostiques et biologiques appropriés doivent être effectués pour essayer de déterminer la cause de l'EI en question, et les résultats obtenus doivent être documentés. Tous les examens et analyses révélant une anomalie considérée comme liée au traitement seront répétés à

intervalles appropriés jusqu'à ce qu'il soit possible d'établir leur évolution ou jusqu'au retour des paramètres à leurs valeurs initiales. Les EI et EIG sont documentés dans le dossier du patient.

### **Responsabilités du promoteur :**

#### Déclaration des événements et effets indésirables graves

Pour chaque événement ou effet indésirable grave, le promoteur évalue la gravité et lien de causalité entre l'événement ou l'effet indésirable et :

- le(s) produit(s) à l'étude,
- ou le protocole,

ainsi que le caractère inattendu.

Le promoteur a la responsabilité de déclarer à l'AFSSAPS et au CPP les événements indésirables graves et inattendus imputables au(x) produit(s) de l'étude et/ou aux procédures utilisés dans un délai de 15 jours (7 jours en cas de décès et de mise en jeu du pronostic vital).

#### Déclaration aux investigateurs

Le promoteur informera tous les investigateurs de l'étude concernant des événements ou effets indésirables graves qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

#### Rapport annuel de sécurité

Une fois par an pendant toute la durée de l'essai, ou sur demande, le promoteur transmet à l'AFSSAPS et au CPP un rapport de sécurité. Ce rapport de sécurité comprendra notamment une analyse globale du profil de sécurité du protocole de l'étude prenant en compte toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité. Les informations de sécurité apparaîtront sous forme de tableaux de synthèse résumant les événements ou effets indésirables graves survenus dans la recherche biomédicale.

## **IX Droit d'accès aux données et documents sources**

L'investigateur s'engage à accepter les contrôles du promoteur (moniteur et/ou auditeur), ou de l'inspecteur de l'autorité administrative compétente. Il garantit l'accès aux données sources (dossiers médicaux, fichiers informatiques, documents de l'étude...).

## **X Contrôle et assurance de la qualité**

La démarche Assurance Qualité qui sera mise en œuvre permet de prendre en charge les sujets se prêtant aux recherches dans les meilleures conditions de sécurité et de respect des règles médico-réglementaires.

### ▪ Déroulement de l'essai

Les observations médicales seront conservées dans le dossier du patient, les données concernant l'étude seront reportées sur les cahiers d'observation prévus pour l'étude, selon les bonnes pratiques cliniques, reprenant les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole. Tout écart au protocole sera notifié ainsi que sa raison. Le recueil des données devra être exhaustif et sera régulièrement vérifié par un Assistant de Recherche Clinique selon les procédures du protocole (si applicable).

### ▪ Monitoring de l'étude

Le monitoring de l'essai sera effectué sur déclenchement spécifique par un ARC du promoteur. Il sera fonction des inclusions réalisées dans l'étude.

Une réunion de mise en place avec l'investigateur principal aura lieu avant le début de l'essai (rappel des BPC, organisation de la recherche, monitoring prévu).

L'investigateur informe le promoteur en temps réel des inclusions réalisées.

Lors des visites de monitoring sur site, les ARC devront pouvoir consulter :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients.
- le classeur investigateur

Le monitoring vérifiera au minimum les 6 points suivants :

- l'existence des patients, l'information et la présence des consentements éclairés signés
- le respect des critères d'inclusion
- le critère principal de jugement
- la surveillance et la déclaration des EIG
- la survenue de faits nouveaux nécessitant le dépôt d'un amendement
- la gestion et le monitoring des pharmacies.

▪ Clôture de l'étude

A la fin de l'essai, des procédures de clôture seront appliquées, avec classement de tous les documents et des données sources. Une fois l'analyse finale effectuée et validée, l'ensemble du dossier et des données sont scellés et archivés selon des procédures spécifiques dans des locaux sécurisés.

## **XI Considérations éthiques et légales**

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur est responsable du déroulement de l'essai.

L'investigateur s'engage :

- à garder des données sources ainsi que les documents administratifs relatifs au protocole,
- à ne pas inclure de volontaire avant la réception des autorisations officielles du CPP et de l'autorité compétente
- à respecter le protocole
- à conduire l'étude suivant les principes moraux, réglementaires, éthiques et scientifiques qui régissent la recherche clinique,
- à recueillir le consentement éclairé et écrit de chaque volontaire,
- à rapporter tout événement indésirable grave.

Les sujets auront une information complète orale et écrite précisant le déroulement de l'essai. Une lettre d'information devra être remise au sujet par l'investigateur ou le médecin qui le représente avant son inclusion dans l'étude.

Un consentement éclairé (en annexe du protocole) signé sera recueilli pour chaque sujet avant leur entrée dans l'étude. Aucun acte spécifique au protocole ne devra commencer sans l'accord signé du patient.

La lettre d'information et le formulaire de consentement seront établis en 3 exemplaires dont un exemplaire sera remis au sujet ; un exemplaire sera conservé par l'investigateur qui transmettra le dernier exemplaire au promoteur, dans une enveloppe sous pli scellée. (Cette enveloppe sera conçue de telle sorte qu'elle ne puisse être refermée et scellée à nouveau après ouverture.)

Le consentement sera signé par l'investigateur ou le médecin qui le représente et le sujet.

Inscription au fichier national des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale :

Toutes personnes acceptant de participer à cette étude sera inscrite par l'intermédiaire de l'investigateur dans le fichier national des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

Cette inscription s'effectuera dans le strict respect des dispositions de l'arrêté du 14/11/06 relatif aux données constitutives du fichier national des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

Autorisation de l'autorité compétente et avis du CPP

Le promoteur soumet une demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS et recueille l'avis favorable du CPP avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique.

#### Modifications au protocole

Le promoteur est seul autorisé à modifier le protocole, en concertation avec l'investigateur coordonnateur.

On entend par modifications substantielles, les modifications qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Une demande de modification substantielle est adressée par le promoteur soit à l'AFSSAPS, soit au CPP, soit à ces deux organismes, selon le cas, pour autorisation et/ou avis. Dès réception de l'autorisation et/ou de l'avis favorable, la version amendée du protocole est alors transmise à tous les investigateurs par le promoteur.

Une modification non substantielle du protocole est une modification mineure ou une clarification sans retentissement sur la conduite de l'essai. Ces modifications ne seront pas soumises aux autorités compétentes mais feront l'objet d'un accord entre le promoteur et l'investigateur et seront clairement documentées (dans le dossier de suivi de l'étude).

## **XII Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche**

Le traitement des données sera réalisé dans les conditions de confidentialité définies par la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL). Le traitement des données sera effectué conformément aux exigences de la méthodologie de référence MR 06001 de la CNIL (cf. Annexe CNIL).

Les données concernant cette étude seront archivées pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

## **XIII Financement et assurance**

### 13.1 Financement

Cette étude a obtenu un financement auprès de Novartis qui fournira également les traitements à l'étude.

Ce financement a fait l'objet d'une convention entre le CHRU de Lille et Novartis.

### 13.2 Assurance

Le promoteur souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant à l'étude, conformément à l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique.

## **XIV Publication- Valorisation**

Le rapport final de l'étude sera rédigé par le coordonnateur du projet en collaboration avec le biostatisticien et sera adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin de la recherche. Les équipes participantes seront désignées dans la publication des résultats selon un ordre de citation dépendant du nombre de patients inclus dans les centres respectifs ou de leur contribution au protocole ou à la réalisation de l'étude.

Conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur et du promoteur. Toute

publication doit mentionner que le CHRU de Lille est promoteur (No d'identification " 2009\_18 " à demander à la Délégation à la Recherche). En tout état de cause, le CHRU de Lille, promoteur de l'étude, a la maîtrise de la première publication. L'investigateur adresse une copie de ses publications au promoteur.

Le promoteur est le propriétaire exclusif des résultats de l'étude. Ces résultats, ainsi que toutes les données relatives à la recherche, ne doivent en aucun cas être transmises à un tiers, sans contrepartie négociée préalablement par la Délégation à la Recherche. Toute sollicitation de ce type doit être transmise le plus tôt possible aux affaires juridiques de la Délégation à la Recherche.

## **XV BIBLIOGRAPHIE**

1. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al: Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 107:3074-80, 2006
2. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al: Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:252-66, 2006
3. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al: Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 20:1892-6, 1993
4. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al: Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:375-96, 2006
5. Fleming TR: One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 38:143-51, 1982
6. Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al: Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 102:1232-40, 2003
7. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, et al: Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 104:3028-37, 2004
8. Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 105:3749-56, 2005
9. Micol JB, Berthon C, Tricot S, et al: Allogeneic stem-cell transplantation with fludarabine and 2-Gy TBI-based conditioning regimen for chronic hematological malignancy: a study of 25 consecutive patients and a literature review. *Leuk Lymphoma* 48:321-9, 2007
10. Yakoub-Agha I, de La Salmoniere P, Ribaud P, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 18:963-71, 2000
11. Baudard M, Vincent A, Moreau P, et al: Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 30:287-95, 2002
12. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, et al: Etrexinate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood* 93:66-70, 1999
13. Skert C, Patriarca F, Sperotto A, et al: Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, predictors and outcome. *Haematologica* 91:258-61, 2006
14. Giralt SA, Arora M, Goldman JM, et al: Impact of imatinib therapy on the use of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 137:461-7, 2007

15. O'Brien SG, Deininger MW: Imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 40:26-30, 2003
16. Blanke C: Current management of GIST. *Clin Adv Hematol Oncol* 2:280, 283, 2004
17. Vuorinen K, Gao F, Oury TD, et al: Imatinib mesylate inhibits fibrogenesis in asbestos-induced interstitial pneumonia. *Exp Lung Res* 33:357-73, 2007
18. Akhmetshina A, Dees C, Pilecky M, et al: Dual inhibition of c-abl and PDGF receptor signaling by dasatinib and nilotinib for the treatment of dermal fibrosis. *FASEB J* 22:2214-22, 2008
19. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, et al: Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J* 29:976-85, 2007
20. Daniels CE, Wilkes MC, Edens M, et al: Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-beta and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin Invest* 114:1308-16, 2004
21. Sandler C, Joutsiniemi S, Lindstedt KA, et al: Imatinib mesylate inhibits platelet derived growth factor stimulated proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 347:31-5, 2006
22. Soria A, Cario-Andre M, Lepreux S, et al: The effect of imatinib (Glivec) on scleroderma and normal dermal fibroblasts: a preclinical study. *Dermatology* 216:109-17, 2008
23. Magro L, Mohty M, Cateau B, et al: Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 16;114(3):719-22, 2009
24. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, et al: Imatinib for refractory chronic graft-versus-host-disease with fibrotic features. *Blood*, 16;114(3):709-18, 2009

## **XVI ANNEXES**

*ANNEXE 1: Echelle de toxicité CTCAE V4.0*

*ANNEXE 2 : RCP de l'IMATINIB et du Nilotinib.*

*ANNEXE 3 : Classification Karnofsky et échelle ECOG.*

*ANNEXE 4 : Questionnaire de Qualité de vie : QLQ-C30*

*ANNEXE 5 : Evaluation de l'activité GVH chronique.*

*ANNEXE 6 : Echelle de symptômes de GVH chronique de Lee.*

*ANNEXE 7 : Publication cGVH – Comment examiner et suivre une GVHc*

*ANNEXE 8 : Lettre d'information et formulaire de consentement.*

*ANNEXE 9 : Ordonnance spécifique à l'étude.*

*ANNEXE 10 : Modèle de l'étiquetage des traitements.*

*ANNEXE 11 : Charte de fonctionnement du Comité de Surveillance Indépendant.*

*ANNEXE 12 : Procédure d'organisation du Comité de Surveillance Indépendant.*

**ANNEXE 1: Echelle de toxicité CTCAE V4.0**

[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/Archive/CTCAE\\_4.02\\_2009-09-15\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/Archive/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf)

**ANNEXE 2 : RCP de l'IMATINIB et du Nilotinib.**

**1- RCP de l'Imatinib mésilate (Glivec)**

# GLIVEC 100 mg GLIVEC 400 mg (imatinib) comprimés pelliculés

## FORME, PRÉSENTATION ET COMPOSITION

Comprimés dosés à 100 mg (comprimé pelliculé jaune très foncé à brun orangé, rond, portant l'inscription « NVR » sur une face et « SA » sur l'autre (face avec barrette de rupture) d'imatinib (sous forme de mésilate) : boîte de 60 comprimés sous plaquettes thermoformées en PVC/aluminium.

Comprimés dosés à 400 mg (comprimé pelliculé jaune très foncé à brun orangé, ovoïde, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « SL » sur l'autre) d'imatinib (sous forme de mésilate) : boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées en PVDC/aluminium.

Excipients communs : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.  
Pelliculage du comprimé : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), macrogol, talc, hypromellose.

## DONNÉES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

Glivec est indiqué dans le traitement :  
des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bc<sub>2</sub>-abl) positive (Ph<sup>+</sup>) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.  
des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph<sup>+</sup> en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.  
des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph<sup>+</sup>) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.  
des patients adultes atteints de LAL Ph<sup>+</sup> réfractaire ou en rechute en monothérapie.  
des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).  
des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

L'effet de Glivec sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué.

Glivec est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques.  
le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.  
le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de Glivec est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénétique des LAL Ph<sup>+</sup>, des SMD/SMP, sur les taux de réponses hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST non résecables et/ou métastatiques et les DFSP et la survie sans rechute dans le traitement adjuvant des GIST. L'expérience avec Glivec chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée (cf. Propriétés pharmacodynamiques). A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie, pour ces maladies.

### Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des hémopathies malignes ou des sarcomes.

Glivec 100 mg : pour les doses de 400 mg et plus (voir les recommandations de doses ci-dessous), un comprimé à 400 mg (non sécable) est disponible.

Glivec 400 mg : pour les doses autres que 400 mg et 800 mg (voir les recommandations de doses ci-dessous), un comprimé sécable à 100 mg est disponible.

La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en une prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en deux prises de 400 mg par jour, matin et soir.

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés pelliculés, il est possible de disperser ces comprimés dans un verre d'eau minérale ou de jus de pomme. Le nombre de comprimés requis devra être placé dans un volume de boisson approprié (approximativement 50 ml pour un comprimé à 100 mg et 200 ml pour un comprimé à 400 mg) et être remué avec une cuillère. La suspension devra être administrée immédiatement après désagrégation complète du (des) comprimé(s).

Posologie dans la LMC chez l'adulte :

Patients en phase chronique de LMC : la posologie recommandée est de 400 mg/j. La phase chronique est définie par l'ensemble des critères suivants : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles dans le sang < 20 %, plaquettes > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Coût de traitement journalier : 83,96 € (1 comp à 400 mg).

Patients en phase accélérée : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La phase accélérée est définie par la présence d'un des critères suivants : blastes  $\geq$  15 % mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes  $\geq$  30 % dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que blastes < 30 %), basophiles dans le sang  $\geq$  20 %, plaquettes < 100 x 10<sup>9</sup>/l indépendamment du traitement.

Coût de traitement journalier : 126,36 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg).

Patients en crise blastique : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La crise blastique est définie par la présence de blastes  $\geq$  30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.

Coût de traitement journalier : 126,36 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg).

Durée du traitement : dans les études cliniques, le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié.

En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée, de 400 mg à 600 mg ou 800 mg, chez les patients en phase chronique (Coût de traitement journalier : 83,96 à 126,36 € ou 167,91 € - 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg ou à 2 comprimés à 400 mg), ou de 600 mg à un maximum de 800 mg (en deux prises de 400 mg par jour) chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique, dans les circonstances suivantes : évolution de la maladie (à tout moment), absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement, absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement, ou perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue auparavant (Coût de traitement journalier : 126,36 à 167,91 € - 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg à 2 comp à 400 mg). Les patients devront être surveillés étroitement après augmentation de la dose étant donnée la possibilité d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses.

Posologie dans la LMC chez l'enfant :

Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). La dose journalière recommandée chez l'enfant est de 340 mg/m<sup>2</sup> dans la LMC en phase chronique et dans la LMC en phase avancée (ne doit pas dépasser une dose totale de 800 mg). Le traitement peut être administré en une prise quotidienne ou bien être divisé en deux prises (une le matin et une le soir). Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre d'enfants (cf. Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques). On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 2 ans.

L'augmentation de doses de 340 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à 570 mg/m<sup>2</sup> par jour (sans dépasser la dose totale de 800 mg) peut être envisagée chez l'enfant en l'absence d'effets indésirables graves et de neutropénie ou thrombopénie sévères non liées à la leucémie dans les circonstances suivantes : progression de la maladie (à n'importe quel moment) ; absence de réponse hématologique

satisfaisante après au moins 3 mois de traitement ; absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement ; ou perte d'une réponse hématologique et/ou cytogénétique antérieure. Les patients devront être surveillés attentivement au cours des escalades de doses compte tenu du risque accru d'effets indésirables à des doses plus élevées.

Posologie dans les LAL Ph+

La posologie recommandée de Glivec est de 600 mg/jour chez les patients atteints de LAL Ph+. Le traitement devrait être supervisé par des hématologues experts dans la prise en charge de cette maladie pour toutes les phases de traitement.

Coût de traitement journalier : 126,36 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg).

Schéma thérapeutique : Sur la base des données existantes, Glivec s'est montré efficace et sûr lorsqu'il est administré à 600 mg/j en association à une chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien utilisée des LAL Ph+ nouvellement diagnostiqués de l'adulte (cf. Propriétés pharmacodynamiques). La durée de traitement par Glivec peut varier en fonction du traitement appliqué, mais généralement les traitements prolongés de Glivec ont fourni de meilleurs résultats.

Chez les patients adultes atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, une monothérapie par Glivec à la dose de 600 mg/j est sûre, efficace et peut être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie.

Posologie dans les SMD/SMP

La posologie recommandée de Glivec est de 400 mg/jour chez les patients atteints de SMD/SMP.

Coût de traitement journalier : 83,96 € (1 comp à 400 mg).

La durée de traitement : dans l'unique étude clinique menée à ce jour, le traitement par Glivec a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (cf. Propriétés pharmacodynamiques). A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 47 mois (24 jours à 60 mois).

Posologie dans les SHE/LCE

La dose recommandée de Glivec est de 100 mg/jour chez les patients atteints de SHE/LCE.

Coût de traitement journalier : 21,20 € (1 comp à 100 mg).

Une augmentation de dose de 100 mg à 400 mg chez ces patients peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est bénéfique pour le patient.

Posologie dans les GIST

Patients atteints de GIST malignes non résecables et/ou métastatiques : la posologie recommandée est de 400 mg/j.

Coût de traitement journalier : 83,96 € (1 comp à 400 mg).

Les données concernant l'effet de l'augmentation des doses de 400 mg à 600 mg ou 800mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose sont limitées (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Coût de traitement journalier : : 83,96 à 126,36 € ou 167,91 € (1 comp à 400 mg à 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg ou à 2 comp à 400 mg).

Durée du traitement : dans les études cliniques menées chez des patients atteints de GIST, le traitement par Glivec a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse n'a pas été étudié.

La dose recommandée de Glivec est de 400 mg par jour dans le traitement adjuvant des patients adultes après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST).

Coût de traitement journalier : 83,96 € (1 comp à 400 mg).

La durée optimale de traitement n'a pas encore été établie. La durée de traitement dans les essais cliniques dans cette indication était de 12 mois.

Posologie dans le DFSP

La posologie recommandée de Glivec est de 800 mg/jour chez les patients atteints de DFSP.

Coût de traitement journalier : 167,91 € (2 comp à 400 mg).

Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables

Effets indésirables extra-hématologiques

En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par Glivec doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris de manière appropriée en fonction de la sévérité initiale de l'événement.

En cas d'élévation de la bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) fournie par le laboratoire d'analyses ou des transaminases > 5 fois la LSN, Glivec doit être interrompu jusqu'à un retour de la bilirubine à un taux < 1,5 fois la LSN et des transaminases à un taux < 2,5 fois la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose réduite chez l'adulte, la dose sera diminuée de 400 à 300 mg ou de 600 à 400 mg ou de 800 mg à 600 mg, et chez l'enfant la dose sera diminuée de 340 à 260 mg/m<sup>2</sup>/jour.

Effets indésirables hématologiques

En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement conformément au tableau ci-dessous.

Ajustements de posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopenie

SHE/LCE (dose initiale de 100 mg)	PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est à dire avant l'effet indésirable sévère).
LMC en phase chronique, SMD/SMP et GIST (dose initiale 400 mg) SHE/LCE (à la dose de 400 mg)	PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est à dire avant l'effet indésirable sévère). En cas de récurrence de PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose de 300 mg.
LMC en phase chronique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m <sup>2</sup> )	PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est à dire avant l'effet indésirable sévère). En cas de récurrence de PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose de 260 mg/m <sup>2</sup> .
LMC en phase accélérée ou crise blastique et LAL Ph+ (dose initiale 600 mg)	aPN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec à 400 mg. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 300 mg. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, puis reprendre le traitement à 300 mg.
LMC en phase accélérée ou en crise blastique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m <sup>2</sup> )	aPN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec à 260 mg/m <sup>2</sup> . Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 200 mg/m <sup>2</sup> . Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, puis reprendre le traitement à 200 mg/m <sup>2</sup> .
DFSP (à la dose de 800 mg)	PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. Reprendre le traitement par Glivec à la dose de 600 mg. En cas de récurrence de PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose réduite de 400 mg.
PN = Polynucléaires Neutrophiles asurvenant après au moins 1 mois de traitement		

Enfant : Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant de moins de 2 ans (cf. Propriétés pharmacodynamiques). L'utilisation chez l'enfant atteint de LAL Ph+ est limitée, et l'utilisation chez l'enfant atteint de SMD/SMP et de DFSP est très limitée. Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent atteints de GIST et de SHE/LCE.

Insuffisance hépatique : L'imatinib est principalement métabolisé par le foie. Les patients présentant une altération de la fonction hépatique, légère, modérée ou importante devraient être traités à la dose minimale recommandée de 400 mg. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Effets indésirables et Propriétés pharmacocinétiques).

Classification des altérations hépatiques

Altération de la fonction hépatique	Tests de la fonction hépatique
Légère	Augmentation de la bilirubine totale de 1,5 fois la LSN ASAT : > LSN (peut être normale ou < LSN si la bilirubine totale est > LSN)
Modérée	Augmentation de la bilirubine totale > à 1,5 fois la LSN et < 3,0 fois la LSN ASAT quelle que soit la valeur
Importante	Augmentation de la bilirubine totale > 3,0 fois la LSN et < 10 fois la LSN ASAT quelle que soit la valeur

LSN : Limite supérieure de la normale du laboratoire  
ASAT : aspartate aminotransférase

Insuffisance rénale : L'imatinib n'étant pas excrété par le rein de façon significative, une diminution de la clairance de l'imatinib libre n'est pas attendue chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 20-59 ml/min) la dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Bien que l'information disponible soit très limitée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale sévère (clairance de la créatinine = < 20 ml/min) et chez les patients dialysés, le traitement pourra aussi être initié à la même dose de 400 mg. Toutefois, la prudence est recommandée chez ces patients. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée ou augmentée en l'absence d'efficacité (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

Patients âgés : la pharmacocinétique de l'imatinib n'a pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé. Aucune différence significative de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge chez les patients adultes inclus dans les études cliniques dont plus de 20 % étaient âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est requise pour ces patients.

### Contre-indications

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

### Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque Glivec est co-administré avec d'autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 [par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou hypericum perforatum (millepertuis)], peut réduire significativement l'exposition systémique au Glivec et augmenter potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par Glivec, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients.

Le métabolisme de Glivec est principalement hépatique, et seulement 13 % de l'excrétion est rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (légère, modérée ou importante) la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées (cf. Posologie et mode d'administration, Effets indésirables et Propriétés pharmacocinétiques). Il est à noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques qui pourraient entraîner une insuffisance hépatique.

Des cas d'altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été observés avec l'imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses, une augmentation des réactions hépatiques graves a été mise en évidence. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée lorsque l'imatinib est associé à une chimiothérapie connue comme pouvant être associée à une altération de la fonction hépatique (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction et Effets indésirables).

Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite, œdème superficiel) ont été décrits chez environ 2,5 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqués traités par Glivec. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, l'instauration d'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques devront être entreprises. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les patients âgés ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques. La prudence est donc recommandée chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque.

Les patients présentant des pathologies cardiaques ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque doit faire l'objet d'une évaluation et être traité.

Chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (HES) associé à une atteinte cardiaque, des cas isolés de choc cardiogénique et d'altération de la fonction ventriculaire gauche ont été rapportés lors de l'instauration d'un traitement par Glivec. Cette situation s'est montrée réversible après l'administration d'une corticothérapie systémique, des mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire de l'imatinib. Comme des effets indésirables cardiaques ont été observés peu fréquemment avec l'imatinib, une évaluation du rapport bénéfices/risques du traitement par l'imatinib devra être envisagée chez les patients atteints de SHE/LCE avant l'instauration du traitement. Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR pourront être associés à des taux élevés d'éosinophiles. La prise en charge par un cardiologue, la réalisation d'un échocardiogramme et le dosage sérique de la troponine devront donc être envisagés chez les patients atteints de SHE/LCE et chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des taux élevés d'éosinophiles, avant l'administration de l'imatinib. Si l'un de ces examens est anormal, le suivi par un cardiologue et l'administration prophylactique d'une corticothérapie systémique (1-2 mg/kg) pendant une à deux semaines en association avec l'imatinib devra être envisagée lors de l'instauration du traitement.

Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, des hémorragies gastro-intestinales et intratumorales ont été rapportées (cf. Effets indésirables). Sur la base des données disponibles, aucun facteur (ex. taille de la tumeur, localisation de la tumeur, troubles de la coagulation) n'a été identifié, prédisposant les patients atteints de GIST à un risque plus élevé de développer l'un ou l'autre des deux types d'hémorragies. Puisqu'une augmentation de la vascularisation et une propension aux saignements font partie de la nature et l'évolution clinique de la maladie, des modalités standardisées de suivi et de prise en charge des hémorragies devront être adoptées pour tous les patients.

En raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par Glivec (cf. Effets indésirables).

#### Analyses biologiques

Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : le traitement par Glivec de patients atteints de LMC a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée : elles ont été plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC. Le traitement peut alors être interrompu ou la dose réduite, selon les recommandations de la rubrique Posologie et mode d'administration.

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition plasmatique à l'imatinib semble être supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale, probablement en raison d'un taux plasmatique élevé de l'alpha-glycoprotéine acide, une protéine plasmatique liée à l'imatinib, chez ces patients. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée, la dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale devront être traités avec attention. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (cf. Posologie et Mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques).

#### Enfants et adolescents

Des cas de retard de croissance chez les enfants et pré-adolescents recevant de l'imatinib ont été rapportés. Les effets au long terme sur la croissance chez les enfants recevant un traitement prolongé par imatinib sont inconnus. En conséquence, une surveillance étroite de la croissance chez les enfants traités par imatinib est recommandée (cf. Effets indésirables).

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

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib

Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine) pourraient diminuer le métabolisme d'imatinib et donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (la valeur moyenne de la

Cmax et de l'ASC (Aire sous la courbe) ont respectivement été augmentées de 26 % et 40 %) a été observée chez des volontaires sains lors de l'administration d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). La prudence est requise lorsque Glivec est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme de l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques. Les traitements concomitants induisant le CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, Hypericum perforatum (millepertuis)) pourraient donc réduire significativement l'exposition systémique au Glivec, et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable par 600 mg de rifampicine à doses multiples suivies d'une dose unique de 400 mg de Glivec, a entraîné une diminution de Cmax et de l'ASC(0-24) d'au moins 54% et 74%, par rapport à leurs valeurs respectives sans traitement par rifampicine. Des résultats similaires ont été observés chez des patients atteints de gliomes malins traités par Glivec et avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne. L'ASC plasmatique de l'imatinib a diminué de 73% par rapport à celle des patients non traités par antiépileptiques inducteurs enzymatiques. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée.

**Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par Glivec :**

L'imatinib augmente la valeur moyenne de la Cmax et l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. Glivec doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine ou pimozide). Par ailleurs, Glivec peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est-à-dire les statines, etc.).

La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

In vitro, Glivec inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP3A4. L'imatinib à 400 mg deux fois par jour avait un effet inhibiteur sur le métabolisme de métoprolol via le CYP2D6, avec une augmentation approximativement de 23% du Cmax et de l'ASC du métoprolol (IC 90 % [1,16-1,30]). Il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses lorsque l'imatinib est administré avec des substrats du CYP2D6, toutefois la prudence est recommandée avec les substrats du CYP2D6 présentant une fenêtre thérapeutique étroite telle que le métoprolol. Chez les patients traités par métoprolol, la surveillance clinique devra être envisagée.

In vitro, Glivec inhibe l'O-glucuronidation du paracétamol avec un Ki de 58,5 µmol/l. Cette inhibition n'a pas été observée in vivo après l'administration de 400 mg de Glivec et 1000 mg de paracétamol. Des doses plus élevées de Glivec et de paracétamol n'ont pas été étudiées.

La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de Glivec et de paracétamol.

Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par Glivec, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Toutefois, le mécanisme de cette interaction observée est à ce jour inconnu. La prudence est donc recommandée. Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients.

Chez les patients atteints de LAL Ph+, on dispose d'une expérience clinique de l'administration concomitante de Glivec avec une chimiothérapie (cf. Propriétés pharmacodynamiques), cependant les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les schémas thérapeutiques de chimiothérapie n'ont pas été clairement identifiés. Les effets indésirables de l'imatinib tels qu'une hépatotoxicité, une myélosuppression ou d'autres effets, peuvent augmenter et il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de la L-asparaginase pourrait être associée à une hépatotoxicité augmentée (cf. Effets indésirables). Ainsi, l'administration de Glivec en association nécessite des précautions particulières.

**Fécondité, grossesse et allaitement**

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont toutefois mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf. Données de sécurité précliniques) et le risque potentiel sur le fœtus en clinique n'est pas connu. Glivec ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être conseillée pendant le traitement.

Allaitement

Les informations concernant la distribution de l'imatinib dans le lait maternel sont limitées. Les études chez deux patientes qui allaient ont montré que l'imatinib et son métabolite actif peuvent être distribués dans le lait maternel. Le rapport lait/plasma des concentrations d'imatinib mesuré chez une patiente était de 0,5 et celui du métabolite était de 0,9, suggérant une distribution plus élevée du métabolite dans le lait. En considérant la concentration de l'imatinib associée à celle de son métabolite et la quantité de lait journalière ingérée par les nourrissons, l'exposition totale attendue devrait être faible (environ 10% de la dose thérapeutique). Cependant, les effets d'une exposition de faible dose chez le nourrisson n'étant pas connus, les femmes traitées par l'imatinib ne doivent pas allaiter.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients devront être informés qu'ils peuvent voir survenir des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels au cours du traitement par l'imatinib. La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.

**Effets indésirables**

Les patients atteints de pathologies malignes à un stade avancé peuvent présenter des affections intercurrentes. Ces affections peuvent rendre difficile l'évaluation du lien entre l'administration de Glivec et la survenue d'événements indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression ou à la co-administration de nombreux médicaments.

Au cours des études cliniques menées dans la LMC, un arrêt du traitement motivé par des effets indésirables imputables au médicament a été observé chez 2,4 % des patients nouvellement diagnostiqués, 4 % des patients en phase chronique tardive après échec du traitement par l'interféron, 4 % des patients en phase accélérée après échec du traitement par l'interféron et 5 % des patients en crise blastique après échec du traitement par l'interféron. Dans les GIST, le produit étudié a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables au médicament chez 4 % des patients.

Les effets indésirables ont été comparables dans toutes les indications, à deux exceptions près. Il y a eu plus de myélosuppressions observées chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résecables et/ou métastatiques 7 (5 %) patients ont présenté des saignements de grade 3 / 4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria) : saignements gastrointestinaux (3 patients), saignements intra-tumoraux (3 patients), les deux types (1 patient). La localisation de la tumeur gastro-intestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les saignements gastro-intestinaux et intra-tumoraux peuvent être sérieux et dans certains cas fatals. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) pouvant être imputables au traitement par Glivec dans les deux indications ont été des nausées modérées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des œdèmes superficiels ont été très fréquemment observés dans toutes les études cliniques et décrits principalement comme des œdèmes périorbitaux ou des membres inférieurs. Toutefois, ces œdèmes ont été rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose de Glivec.

Lorsque l'imatinib était associé à des doses élevées de chimiothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a été observée.

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans œdème superficiel ont été décrits dans le cadre de rétention hydrique. Ces effets peuvent habituellement être contrôlés par l'interruption temporaire du Glivec et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés. Cependant, certains de ces effets peuvent être graves voire mettre en jeu le pronostic vital : plusieurs patients en crise blastique sont décédés, avec un tableau clinique complexe associant un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale. Les études cliniques menées chez l'enfant n'ont pas révélé de données de tolérance particulière à cette population.

**Les effets indésirables**

Les effets indésirables, en dehors des cas isolés, sont repris ci-dessous par organe et par ordre de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre de fréquence, le plus fréquent en premier.

Les effets indésirables et leurs fréquences présentés dans le tableau 1 sont issus des principales études d'enregistrement.

**Tableau 1 Effets indésirables survenus lors des études cliniques**

<b>Infections et infestations</b>	
Peu fréquent :	Zona, herpès simplex, inflammation nasopharyngée, pneumonie <sup>1</sup> , sinusite, cellulites, infection des voies respiratoires hautes, grippe, infection des voies urinaires, gastroentérite, septicémie
Rare :	Infection fongique

<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>	
Rare :	Syndrome de lyse tumorale
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent :	Neutropénie, thrombopénie, anémie
Fréquent :	Pancytopénie, neutropénie fébrile
Peu fréquent :	Thrombocythémie, lymphopénie, aplasie médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie
Rare :	Anémie hémolytique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent :	Anorexie
Peu fréquent :	Hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie
Rare :	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent :	Insomnie
Peu fréquent :	Dépression, diminution de libido, anxiété
Rare :	Confusion
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Céphalées 2
Fréquent :	Sensations vertigineuses, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie
Peu fréquent :	Migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblement, hémorragie cérébrale
Rare :	Hypertension intracrânienne, convulsions, névrite optique
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent :	Oedème des paupières, sécrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble
Peu fréquent :	Irritation oculaire, douleur oculaire, oedème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, oedème maculaire
Rare :	Cataracte, glaucome, oedème papillaire
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent :	Vertiges, acouphènes, perte auditive
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent :	Palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive <sup>3</sup> , oedème pulmonaire
Rare :	Arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique
<b>Affections vasculaires<sup>4</sup></b>	
Fréquent :	Bouffées vasomotrices, hémorragie
Peu fréquent :	Hypertension, hématome, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent :	Dyspnée, épistaxis, toux
Peu fréquent :	Epanchement pleural <sup>5</sup> , douleur pharyngolaryngée, pharyngite
Rare :	Douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale <sup>6</sup>
Fréquent :	Flatulence, ballonnements, reflux gastro-oesophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite
Peu fréquent :	Stomatite, mucite, hémorragie gastro-intestinale <sup>7</sup> , éructation, méléna, oesophagite, ascite, ulcère gastrique, hématomérose, chéilite, dysphagie, pancréatite
Rare :	Colite, iléus, affection abdominale inflammatoire
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	Élévation des enzymes hépatiques
Peu fréquent :	Hyperbilirubinémie, hépatite, ictère
Rare :	Insuffisance hépatique <sup>8</sup> , nécrose hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent :	Oedème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash
Fréquent :	Prurit, oedème de la face, peau sèche, érythème, alopecie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité
Peu fréquent :	Rash pustuleux, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, tendance augmentée aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruption bulleuse
Rare :	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, oedème de Quincke, rash vésiculaire, érythème polymorphe, vascularite leucocyclasique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent :	Crampes et spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques incluant les myalgies, arthralgies, douleurs osseuses <sup>9</sup>
Fréquent :	Gonflement des articulations
Fréquent :	Raideur articulaire et musculaire
Rare :	Faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent :	Douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, pollakiurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent :	Gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irrégulière, troubles sexuels, douleur des mamelons, gonflement des seins, oedème du scrotum
Rare :	Corps jaune hémorragique, kyste ovarien hémorragique
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Rétention hydrique et oedème, fatigue
Fréquent :	Faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité
Peu fréquent :	Douleur thoracique, malaise
<b>Investigations</b>	
Très fréquent :	Prise de poids
Fréquent :	Perte de poids
Peu fréquent :	Augmentation de la créatininémie, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lacticoxydohydrogénase, augmentation des phosphatases alcalines
Rare :	Augmentation de l'amylasémie

- 1 La pneumonie a été le plus fréquemment observée chez les patients atteints de LMC en transformation et les patients atteints de GIST.
- 2 Les céphalées ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.
- 3 Selon l'unité de mesure « patient- année », les effets cardiaques incluant l'insuffisance cardiaque congestive ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant une LMC en transformation que chez ceux ayant une LMC en phase chronique.
- 4 Les bouffées vasomotrices ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST et les saignements (hématomes et hémorragies) ont été le plus fréquemment observés chez les patients atteints de GIST et les patients atteints de LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique).
- 5 L'épanchement pleural a été rapporté plus fréquemment chez les patients atteints de GIST et les patients ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique) que chez les patients en phase chronique.
- 6+7 Les douleurs abdominales et les hémorragies gastro-intestinales ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.
- 8 Des cas mortels d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés.
- 9 Les douleurs musculo-squelettiques et les effets liés à ces douleurs ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints de LMC que chez les patients atteints de GIST.

Les types de réactions suivantes ont principalement été observées au cours de la commercialisation de Glivec. Cela comprend les rapports spontanés de cas individuels ainsi que les effets indésirables graves des études cliniques en cours, des programmes d'accès élargi et des études de pharmacologie clinique et des études exploratoires menées dans le cadre d'indications thérapeutiques non enregistrées. Comme ces effets sont issus d'une population dont la taille n'est pas déterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir la relation de causalité avec l'exposition à l'imatinib.

**Tableau 2 Effets indésirables des rapports établis après commercialisation**

Version n° 3 du 14.06.2012

<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>	
Indéterminée :	Hémorragie tumorale, nécrose tumorale
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Indéterminée :	Choc anaphylactique
<b>Affections du système nerveux</b>	
Indéterminée :	Oedème cérébral
<b>Affections oculaires</b>	
Indéterminée :	Hémorragie du corps vitré
<b>Affections cardiaques</b>	
Indéterminée :	Péricardite, tamponnade
<b>Affections vasculaires</b>	
Indéterminée :	Thrombose/embolie
<b>Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales</b>	
Indéterminée :	Insuffisance respiratoire aiguë <sup>1</sup> , maladie pulmonaire interstitielle
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Indéterminée :	Iléus/ obstruction intestinale, perforation gastro-intestinale, diverticulite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Indéterminée :	Erythrodermie palmo-plantaire
Indéterminée :	Kératose lichenoidée, lichen plan
Indéterminée :	Nécrolyse épidermique toxique
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Indéterminée :	Nécrose avasculaire/nécrose de la hanche
Indéterminée :	Retard de croissance chez l'enfant

<sup>1</sup> des cas mortels ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie, présentant des infections sévères, des neutropénies sévères avec d'autres troubles cliniques concomitants sévères.

#### Anomalies biologiques :

##### Paramètres hématologiques

Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques avec une fréquence plus élevée aux fortes doses  $\geq 750$  mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi nettement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 ou 4 (PN  $< 1,0 \times 10^9/l$  ; taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/l$ ) étant 4 à 6 fois plus élevée dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (respectivement 59-64% pour les neutropénies et 44-63% pour les thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (16,7% de neutropénie et 8,9% de thrombopénie). Dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées, les neutropénies et les thrombopénies de grade 4 (PN  $< 0,5 \times 10^9/l$  ; plaquettes  $< 10 \times 10^9/l$ ) ont été observées chez 3,6% et  $< 1\%$  des patients respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie est habituellement de l'ordre de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines pour les épisodes de thrombopénie. Ces événements peuvent être habituellement contrôlés soit par une réduction de la dose soit par une interruption du traitement par Glivec, mais peuvent dans de rares cas conduire à une interruption définitive du traitement. En pédiatrie, chez les enfants atteints de LMC, les toxicités les plus fréquemment observées étaient des cytopénies de grade 3 ou 4 incluant des neutropénies, des thrombocytopénies et des anémies. Elles surviennent principalement dans les premiers mois de traitement.

Dans l'étude menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 5,4% et 0,7% des patients. Ces cas d'anémies pouvaient être liés à un saignement gastro-intestinal ou intra-tumoral, au moins chez certains de ces patients. Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été rapportées respectivement chez 7,5% et 2,7% des patients et une thrombopénie de grade 3 chez 0,7% des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de leucocytes et de neutrophiles ont principalement été observées au cours des six premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite.

##### Paramètres biochimiques

Des augmentations importantes des transaminases ( $< 5\%$ ) ou de la bilirubine ( $< 1\%$ ) ont été observées chez des patients atteints de LMC et ont été habituellement contrôlées par une réduction de la dose ou une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été interrompu définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 1% des patients atteints de LMC. Chez les patients atteints de GIST (étude B2222), on a observé 6,8% d'augmentations de grade 3 à 4 des ALAT (alanine aminotransférase) et 4,8% d'augmentations de grade 3 à 4 des ASAT (aspartate aminotransférase). L'augmentation de la bilirubine était inférieure à 3%.

Il y a eu des cas d'hépatite cytolitique et cholestatique et de défaillance hépatique. Dans certains cas l'issue fut fatale, notamment pour un patient sous dose élevée de paracétamol.

##### Surdosage

L'expérience avec des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées est limitée. Des cas spontanés de surdosage avec Glivec ont été rapportés et publiés dans la littérature. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement symptomatique approprié doit lui être administré. L'évolution rapportée de ces cas était une « amélioration » ou un « rétablissement ». Les événements qui ont été rapportés à des doses différentes sont les suivants :

##### Population adulte

1200 à 1600 mg (sur une durée allant de 1 à 10 jours) : nausée, vomissements, diarrhées, rash, érythème, œdème, gonflement, fatigue, crampes musculaires, thrombopénie, pancytopenie, douleurs abdominales, céphalées, diminution de l'appétit.

1800 à 3200 mg (jusqu'à 3200 mg par jour pendant 6 jours) : faiblesse, myalgie, taux de créatine-phosphokinase augmenté, taux de bilirubine augmenté, douleur gastro-intestinale.

6400 mg (dose unique) : un cas rapporté dans la littérature d'un patient qui a présenté : nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, œdème du visage, diminution du taux de neutrophiles, augmentation des transaminases.

8 à 10 g (dose unique) : vomissements et douleurs gastro-intestinales ont été rapportés.

##### Population pédiatrique

Un garçon âgé de 3 ans ayant pris une dose unique de 400 mg a présenté des vomissements, une diarrhée et une anorexie et un autre garçon âgé de 3 ans ayant pris une dose unique de 980 mg a présenté une diminution du taux de globules blancs et une diarrhée.

En cas de surdosage, le patient devra être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

## PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéine-tyrosine kinase. Code ATC : L01XE01

L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire in vitro et in vivo. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positives.

In vivo, le produit présente une activité anti-tumorale lorsqu'il est administré en monothérapie chez l'animal porteur de cellules tumorales Bcr-Abl positives.

L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosine kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor), PDGF-R et du SCF (stem cell factor) c-Kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. In vitro, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice du kit. L'activation constitutive du récepteur du PDGF ou des tyrosine kinases Abl, résultant de la fusion à différentes protéines partenaires ou de la production constitutive de PDGF, sont impliquées dans la pathogénèse des SMD/SMP, des SHE/LCE et du DFSP. L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules sensibles à l'activité dérégulée des kinases Abl ou PDGFR.

#### Etudes cliniques dans la leucémie myéloïde chronique

L'efficacité de Glivec est basée sur les taux de réponses cytogénétiques et hématologiques globales et la survie sans progression. A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas actuellement d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une prolongation de la durée de vie.

Trois grandes études ouvertes internationales de phase II, non contrôlées, ont été menées chez des patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase avancée, crise blastique ou phase accélérée, ainsi que chez des patients atteints d'autres leucémies Ph+ ou de LMC en phase chronique en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha (IFN). Une

vaste étude randomisée ouverte, multicentrique, internationale de phase III a été menée chez des patients présentant une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. De plus, des enfants ont été traités dans deux études de phase I et une étude de phase II.

Dans toutes les études cliniques, 38-40 % des patients avaient ≥ 60 ans et 10-12 % des patients avaient ≥ 70 ans.

Phase chronique nouvellement diagnostiquée : Cette étude de phase III, chez les patients adultes a comparé l'administration de Glivec en monothérapie à une association d'interféron-alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients présentant une absence de réponse [absence de réponse hématologique complète (RHC) à 6 mois, augmentation des leucocytes, absence de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à 24 mois], une perte de la réponse (perte de la RHC ou de la RCyM) ou une intolérance sévère au traitement ont été autorisés à permuter dans l'autre groupe de traitement. Dans le groupe recevant Glivec, les patients ont été traités par 400 mg/jour. Dans le groupe recevant IFN, les patients ont reçu une dose cible d'IFN de 5 MUI/m2/jour par voie sous-cutanée, en association à une dose sous-cutanée d'Ara-C de 20 mg/m2/jour pendant 10 jours/mois.

Au total, 1 106 patients ont été randomisés, soit 553 patients par groupe de traitement. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 51 ans (extrêmes : 18-70 ans) dont 21,9% des patients âgés de 60 ans ou plus. Les groupes étaient composés de 59% d'hommes et 41% de femmes, de 89,9% de blancs et 4,7% de noirs. Sept ans après l'inclusion du dernier patient, la durée médiane de traitement en première ligne était respectivement de 82 et de 8 mois dans les bras traités par Glivec et par l'IFN. La durée médiane de traitement en seconde ligne par Glivec était de 64 mois. Au total, chez les patients recevant Glivec en première ligne, la dose moyenne quotidienne dispensée était de 406 ± 76 mg. Dans cette étude, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité est la survie sans progression de la maladie. La progression était définie par l'un des événements suivants : évolution vers une phase accélérée ou une crise blastique, décès, perte de la RHC ou de la RCyM, ou, chez les patients n'obtenant pas une RHC, augmentation des leucocytes malgré une prise en charge thérapeutique adaptée. La réponse cytogénétique majeure, la réponse hématologique, la réponse moléculaire (évaluation de la maladie résiduelle), le délai avant apparition d'une phase accélérée ou d'une crise blastique et la survie sont les principaux critères d'évaluation secondaires. Le Tableau 3 présente les données relatives aux types de réponses.

**Tableau 3 Réponses observées dans l'étude portant sur les LMC de diagnostic récent (données à 84 mois)**

(Meilleurs taux de réponse)	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Réponse hématologique</b>		
Taux de RHC n (%) [95% IC]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Réponse cytogénétique</b>		
Réponse majeure n (%) [95% IC]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
RCy complète n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
RCy partielle n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Réponse moléculaire**</b>		
Réponse majeure à 12 mois (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Réponse majeure à 24 mois (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Réponse majeure à 84 mois (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer's exact test		
** les pourcentages de réponses moléculaires sont basés sur les prélèvements disponibles		
<b>Critères de réponse hématologique (toutes les réponses devaient être confirmées après ≥ 4 semaines) :</b>		
Leucocytes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, plaquettes < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, myélocytes+métamyélocytes < 5% dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, basophiles < 20%, aucun envahissement extramédullaire.		
<b>Critères de réponse cytogénétique :</b> complète (0% de métaphases Ph+), partielle (1-35%), mineure (36-65%) ou minime (66-95%). Une réponse majeure (0-35%) associe les réponses complètes ou partielles.		
<b>Critères de réponse moléculaire majeure :</b> dans le sang périphérique, réduction d'au moins 3 log du taux de transcrite BCR-ABL (mesuré par un test RT-PCR quantitatif en temps réel) par rapport à une valeur de base standardisée.		

Les taux de réponse hématologique complète, de réponse cytogénétique majeure et de réponse cytogénétique complète au traitement en première ligne ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier, avec laquelle les non-réponses sont censurées à la date du dernier examen. En utilisant cette approche, les taux estimés de réponse cumulée au traitement par Glivec en première ligne se sont améliorés de 12 mois à 84 mois respectivement comme suit : RHC de 96,4% à 98,4% et RCyC de 69,5% à 87,2%.

Dans les 7 ans de suivi, 93 (16,8%) progressions ont été observées dans le bras traité par Glivec : 37 (6,7%) étaient des progressions vers une phase accélérée ou une crise blastique, 31 (5,6%) étaient une perte de la réponse cytogénétique majeure, 15 (2,7%) étaient une perte de la réponse hématologique complète ou une augmentation du taux de leucocytes et 10 (1,8%) étaient des décès non liés à la LMC. Par opposition, dans le bras traité par l'IFN+Ara-C 165 (29,8%) événements ont été observés dont 130 sont apparus au cours du traitement en première ligne par IFN+Ara-C.

Le taux estimé de patients sans progression vers une phase accélérée ou une crise blastique à 84 mois est significativement plus élevé dans le bras avec Glivec par rapport au bras IFN (92,5% versus 85,1%, p<0,001). Le taux annuel de progression vers une phase accélérée ou une crise blastique a diminué avec la durée de traitement, il était de moins de 1% par an dans la quatrième et cinquième année de traitement. Le taux estimé de survie sans progression à 84 mois était de 81,2% avec Glivec, contre 60,6% dans le groupe témoin (p<0,001). Les taux annuels de progression, quel que soit le type de progression, par année de traitement par Glivec ont aussi diminué avec le temps.

Il y a eu au total 71 (12,8%) et 85 (15,4%) décès rapportés respectivement dans les groupes Glivec et IFN+Ara-C. A 84 mois, le taux de survie globale estimé est, de 86,4% (83, 90) et 83,3% (80, 87) dans les groupes randomisés traités par Glivec ou IFN+Ara-C (p=0,073, test log rank). Ce critère « délai jusqu'à l'événement » est fortement influencé par le taux élevé de cross-over du bras IFN+Ara-C vers le bras Glivec. L'effet du traitement par Glivec sur la survie des LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées a fait l'objet d'une évaluation supplémentaire avec une analyse rétrospective des données de Glivec rapportées ci-dessus avec celles issues d'une autre étude de phase III étudiant IFN+Ara-C (n=325) selon un schéma thérapeutique identique. Dans cette analyse rétrospective, la supériorité de Glivec par rapport à l'IFN+Ara-C sur la survie globale a été démontrée (p<0,001) ; à l'issue des 42 mois de suivi, 47 (8,5%) patients traités par Glivec et 63 (19,4%) patients traités par l'IFN+Ara-C sont décédés.

Le degré de réponse cytogénétique et de réponse moléculaire a montré un effet net sur le devenir à long terme des patients traités par Glivec. Alors que 96% (93%) des patients présentant une RCy complète (RCy partielle) à 12 mois n'avaient pas progressé vers une phase accélérée/crise blastique, uniquement 81% de patients ne présentant pas de RCy majeure à 12 mois, n'ont pas progressé vers le stade avancé de la LMC à 84 mois (p<0,001 globale, p=0,25 entre RCy complète et RCy partielle). Chez les patients présentant une réduction d'au moins 3 log du taux de transcrite Ber-Abl à 12 mois la probabilité de maintenir l'absence de progression vers la phase accélérée/crise blastique était de 99% à 84 mois. Des résultats similaires ont été mis en évidence avec une analyse landmark à 18 mois.

Dans cette étude, des augmentations de doses de 400 mg à 600 mg par jour, puis de 600 mg à 800 mg par jour ont été autorisées. Après 42 mois de suivi, une perte confirmée (dans les 4 semaines) de la réponse cytogénétique a été observée chez 11 patients. Parmi ces 11 patients, 4 patients ont eu une augmentation de dose jusqu'à 800 mg par jour et 2 d'entre eux ont obtenu de nouveau une réponse cytogénétique (1 partielle et 1 complète, cette dernière associée à une réponse moléculaire), tandis que parmi les 7 patients qui n'ont pas eu d'augmentation de doses, un seul patient a présenté de nouveau une réponse cytogénétique complète. Le pourcentage de certains effets indésirables observés était plus élevé chez les 40 patients dont la dose a été augmentée jusqu'à 800 mg par rapport aux patients observés avant toute augmentation de la dose (n=551). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des hémorragies gastrointestinales, des conjonctivites et une augmentation des transaminases ou de la bilirubine. D'autres effets indésirables ont été rapportés à des fréquences plus faibles ou équivalentes.

Phase chronique, échec de l'interféron : 532 patients adultes ont été traités avec une dose initiale de 400 mg. Les patients ont été répartis en trois catégories principales : échec hématologique (29 %), échec cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Les patients avaient précédemment reçu un traitement par l'IFN à des doses ≥ 25 x106UI/semaine pendant une durée médiane de 14 mois et étaient tous en phase chronique tardive, avec un diagnostic établi depuis une durée médiane de 32 mois. Le critère principal d'efficacité de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (réponses complètes plus réponses partielles : 0 à 35 % de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse).

Dans cette étude, 65% des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la réponse étant complète chez 53% (confirmée 43%) des patients (Tableau 4). Une réponse complète hématologique a été observée chez 95% des patients.

Phase accélérée : L'étude a inclus 235 patients adultes en phase accélérée. Les 77 premiers patients ont commencé le traitement à 400 mg. Par la suite, le protocole a été amendé pour autoriser une posologie plus élevée et les 158 patients suivants ont commencé le traitement à 600 mg.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme une réponse complète hématologique, ou bien une disparition des signes de leucémie (c'est à dire : disparition des blastes de la moelle osseuse et du sang, mais sans la récupération hématologique périphérique totale observée dans le cas de réponse complète), ou encore un retour en phase chronique de la LMC. Une réponse hématologique confirmée a été obtenue chez 71,5% des patients (Tableau 4). Fait important, 27,7% des patients ont également présenté une réponse cytogénétique majeure, qui a été complète chez 20,4% des patients (confirmée 16%). Pour les patients ayant reçu une dose de 600 mg, les estimations actuelles de la médiane de survie sans

progression et de la survie globale ont été de 22,9 mois et 42,5 mois respectivement.

Crise blastique myéloïde : 260 patients en crise blastique myéloïde ont été inclus. 95 patients (37 %) avaient reçu une chimiothérapie ("patients prétraités") comme traitement antérieur d'une phase accélérée ou d'une crise blastique alors que 165 (63 %) n'en avaient pas reçu ("patients non prétraités"). Les 37 premiers patients ont débuté le traitement à 400 mg. Le protocole a ensuite été amendé pour permettre une posologie plus élevée, et les 223 patients suivants ont reçu une dose initiale de 600 mg.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme soit une réponse complète hématologique, soit une disparition des signes de leucémie, soit un retour en phase chronique de la LMC, selon les mêmes critères que ceux de l'étude menée chez des patients en phase accélérée. Dans cette étude, 31 % des patients ont obtenu une réponse hématologique (36 % chez les patients non prétraités et 22 % chez les patients prétraités). Le taux de réponse a également été supérieur chez les patients traités par 600 mg (33 %) par rapport aux patients traités par 400 mg (16%, p=0,0220). L'estimation actuelle de la médiane de survie des patients non prétraités est de 7,7 mois, contre 4,7 mois chez les patients prétraités.

Crise blastique lymphoïde : un nombre limité de patients ont été inclus dans les études de phase I (n=10). Le taux de réponse hématologique était de 70 % sur une durée de 2 à 3 mois.

**Tableau 4 Réponses dans les études LMC chez l'adulte**

	Etude 0110 Données à 37 mois Phase chronique, échec IFN (n=532)	Etude 0109 Données à 40,5 mois Phase accélérée (n=235)	Etude 0102 Données à 38 mois Crise blastique myéloïde (n=260)
	% des patients (IC 95%)		
Réponse hématologique ← Réponse complète hématologique (RCH) Absence de signe de leucémie (ASL) Retour à la phase chronique (RPC)	95% (92,3–96,3) 95% Sans objet Sans objet	71% (65,3–77,2) 42% 12% 17%	31%(25,2–36,8) 8% 5% 18%
Réponse cytogénétique majeure ↑ Complète (Confirmée →) [IC 95 %] Partielle	65% (61,2–69,5) 53% (43%) [38,6–47,2] 12%	28%(22,0–33,9) 20% (16%) [11,3–21,0] 7%	15%(11,2–20,4) 7% (2%) [0,6–4,4] 8%
<b>Critères de réponse hématologique (toutes les réponses étaient à confirmer après ≥ 4 semaines)</b>			
RCH Etude 0110 [GB < 10 x10 <sup>9</sup> /l, plaquettes < 450 x10 <sup>9</sup> /l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, absence d'atteinte extramédullaire] ; dans les études 0102 et 0109 [PN ≥ 1,5 x10 <sup>9</sup> /l, plaquettes ≥ 100 x10 <sup>9</sup> /l, absence de cellules blastiques dans le sang, présence de blastes dans la MO < 5 %, absence d'atteinte extramédullaire].			
ASL Mêmes critères que pour RCH mais PN ≥ 1 x10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 20 x10 <sup>9</sup> /l (uniquement pour les études 0102 et 0109).			
RPC < 15 % de blastes dans la MO et le SP, < 30 % blastes + promyélocytes dans la MO et le SP, < 20 % basophiles dans le SP, absence d'atteinte extramédullaire en dehors de la rate et du foie (uniquement pour les études 0102 et 0109).			
<b>MO = moelle osseuse, SP = sang périphérique.</b>			
<b>↑ Critères de réponse cytogénétique :</b>			
Une réponse majeure englobe les réponses complètes et partielles : Complète (0% métaphases Ph+), partielle (1-35%).			
→ Réponse complète cytogénétique confirmée par une seconde évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale de moelle osseuse.			

Patients pédiatriques : Un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique (n=11) ou une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ (n=15), ont été recrutés dans une étude de phase I avec escalade de doses. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46 % avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire et 73 % d'une polychimiothérapie. Les doses de Glivec administrées étaient de 260 mg/m<sup>2</sup>/jour (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/jour (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/jour (n=7) et 570 mg/m<sup>2</sup>/jour (n=5). Parmi les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44 %) ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 3 (33 %) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de RCyM de 77 %.

Un total de 51 patients pédiatriques atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée non traitée ont été inclus dans une étude de phase II avec un seul bras, multicentrique en ouvert. Ces enfants étaient traités par Glivec à la dose de 340 mg/m<sup>2</sup>/jour, sans interruption de traitement due à une toxicité dose limitante. Le traitement par Glivec induit une réponse rapide chez les patients pédiatriques atteints de LMC nouvellement diagnostiqués avec une RCH de 78% après 8 semaines de traitement. Le taux élevé de RCH s'accompagne d'une réponse complète cytogénétique de 65% qui est comparable aux résultats observés chez les adultes. De plus, une réponse cytogénétique partielle était observée à un taux de 16% pour un taux de 81% de réponses cytogénétiques majeures. La majorité des patients qui ont atteint une réponse cytogénétique complète ont développé cette réponse entre 3 et 10 mois avec une estimation selon Kaplan-Meier de la durée médiane de réponse à 5,6 mois.

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Glivec dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphia positive (translocation bcr-abl) (cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

**Etudes cliniques dans la LAL Ph+**

LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée : dans une étude contrôlée (ADE10) comparant l'imatinib versus chimiothérapie d'induction, chez 55 patients nouvellement diagnostiqués âgés de 55 ans et plus, l'imatinib utilisé seul a induit un taux significativement plus élevé de réponse hématologique complète par rapport à la chimiothérapie (96,3% versus 50% ; p = 0,0001). Lorsque le traitement de rattrapage par l'imatinib a été administré aux patients qui n'avaient pas répondu ou avaient mal répondu à la chimiothérapie, 9 patients (81,8%) sur les 11 ont atteint une réponse hématologique complète. Cet effet clinique était associé à une plus forte réduction des taux de transcrits bcr-abl après deux semaines de traitement (p = 0,02) chez les patients traités par l'imatinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie. Tous les patients ont reçu l'imatinib et une chimiothérapie de consolidation (voir Tableau 5) après le traitement d'induction et les taux de transcrits bcr-abl étaient identiques entre les deux bras après huit semaines de traitement. Comme on pouvait s'y attendre compte tenu du schéma de l'étude, aucune différence n'a été observée en termes de durée de rémission, de survie sans maladie ou de survie globale, même s'il faut noter que les patients en réponse moléculaire complète chez qui persistait une maladie résiduelle minime avaient un pronostic plus favorable tant en termes de durée de rémission (p = 0,01) que de survie sans maladie (p = 0,02).

Les résultats observés dans quatre études cliniques non contrôlées (AAU02, ADE04, AJP01 et AUS01), dans une population de 211 patients atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, sont consistants avec les résultats décrits ci-dessus. L'imatinib en association avec la chimiothérapie d'induction (voir Tableau 5) a permis d'obtenir un taux de réponse complète hématologique de 93% (147 sur 158 patients évaluable) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 90% (19 sur 21 patients évaluable). Le taux de réponse moléculaire complète était de 48% (49 sur 102 patients évaluable). La survie sans maladie et la survie globale ont constamment dépassé un an et elles étaient supérieures aux données historiques des groupes contrôlés (survie sans maladie p<0,001 ; survie globale p<0,0001) dans les deux études (AJP01 et AUS01).

**Tableau 5 Schéma des chimiothérapies utilisées en association avec l'imatinib**

<b>Etude ADE10</b>	
Pré-phase	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., jours 3, 4, 5 ; MTX 12 mg intrathecal, jour 1
Traitement d'induction (remission)	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 6 et 7, 13 à 16 ; VCR 1 mg i.v., jours 7, 14 ; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), jours 7, 8, 14, 15 ; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) jour 1 ; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., jours 22 à 25, 29 à 32
Traitement de consolidation I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jours 1, 15 ; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 1 à 20
Traitement de consolidation II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jours 1 à 5 ; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jours 1 à 5
<b>Etude AAU02</b>	
Traitement d'induction (LAL Ph+ de novo)	Daurorubicine 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., jours 1 à 3, 15 et 16 ; VCR dose totale 2 mg i.v., jours 1, 8, 15, 22 ; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., jours 1, 8 ; prédnisone 60 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 1 à 7, 15 à 21 ; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 1 à 28 ; MTX 15 mg intrathecal, jours 1, 8, 15, 22 ; Ara-C 40 mg intrathecal, jours 1, 8, 15, 22 ; méthylprédnisolone 40 mg intrathecal, jours 1, 8, 15, 22
Consolidation (LAL Ph+ de novo)	Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> toutes les 12 h i.v. (en 3 h), jours 1 à 4 ; mitoxantrone 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. jours 3 à 5 ; MTX 15 mg intrathecal, jour 1 ; méthylprédnisolone 40 mg intrathecal, jour 1
<b>Etude ADE04</b>	
Pré-phase	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., jours 3 à 5 ; MTX 15 mg intrathecal, jour 1
Traitement d'induction I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 1 à 5 ; VCR 2 mg i.v., jours 6, 13, 20 ; daurorubicine 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., jours 6 à 7, 13-14
Traitement d'induction II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jours 26, 46 ; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jours 28 à 31, 35 à 38, 42 à 45 ; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 26 à 46
Traitement de consolidation	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, jours 1 à 5 ; vindésine 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., jour 1 ; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jour 1 ; étoposide 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h)

	jours 4 à 5 ; Ara-C 2x 2 g/m2 i.v. (en 3 h, toutes les 12 h), jour 5
<b>Etude AJP01</b>	
Traitement d'induction	CP 1,2 g/m2 i.v. (3 h), jour 1 ; daunorubicine 60 mg/m2 i.v. (1 h), jours 1 à 3 ; vincristine 1,3 mg/m2 i.v., jours 1, 8, 15, 21 ; prédnisolone 60 mg/m2/jour oral
Traitement de consolidation	régime de chimiothérapie en alternance : chimiothérapie à hautes doses de MTX 1 g/m2 i.v. (24 h), jour 1, et Ara-C 2 g/m2 i.v. (toutes les 12 h), jours 2 et 3, pour 4 cycles
Traitement d'entretien	VCR 1,3 g/m2 i.v., jour 1 ; prédnisolone 60 mg/m2 oral, jours 1 à 5
<b>Etude AUS01</b>	
Traitement d'induction et de consolidation	Protocole Hyper-CVAD : CP 300 mg/m2 i.v. (en 3 h, toutes les 12 h), jours 1 à 3 ; vincristine 2 mg i.v., jours 4 et 11 ; doxorubicine 50 mg/m2 i.v. (24 h), jour 4 ; DEX 40 mg/m2 jours 1 à 4 et 11 à 14, en alternance avec MTX 1 g/m2 i.v. (24 h), jour 1, Ara-C 1 g/m2 i.v. (en 2 h, toutes les 12 h), jours 2 et 3 (pour un total de 8 cycles)
Traitement d'entretien	VCR 2 mg i.v. une fois par mois pendant 13 mois ; prédnisolone 200 mg oral, 5 jours par mois pendant 13 mois
Tous les schémas thérapeutiques comprennent l'administration de corticoïdes en prophylaxie neuroméningée.	
Ara-C : cytarabine ; CP : cyclophosphamide ; DEX : dexaméthasone ; MTX : méthotrexate ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; VM26 : téniposide ; VCR : vincristine ; IDA : idarubicine ; i.v. : intraveineux	

LAL Ph+ en rechute ou réfractaire : Lorsque l'imatinib a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, il a été observé un taux de réponse hématologique de 30% (9% réponse complète) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 23% parmi les 53 patients évaluables pour la réponse sur un effectif total de 411 patients. (A noter que sur ces 411 patients, 353 avaient été traités dans le cadre d'un programme d'accès élargi au cours duquel la réponse primaire n'était pas collectée). La durée médiane jusqu'à la progression de la maladie dans la population globale de 411 patients atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire était de 2,6 à 3,1 mois, avec une médiane de survie globale allant de 4,9 à 9 mois chez 401 patients évaluables. Les données étaient identiques lorsque l'analyse a été de nouveau réalisée en prenant en compte uniquement les patients âgés de 55 ans et plus.

**Etudes cliniques dans les SMD/SMP**

L'expérience avec Glivec dans cette indication est très limitée, elle est basée sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique. Il n'y a pas d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel que l'amélioration des symptômes liés à la maladie ou l'augmentation de la survie. Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec Glivec chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosine kinases Abl, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Cette étude a inclus 7 patients atteints de SMD/SMP traités par Glivec à 400 mg/jour. Trois patients ont présenté une réponse complète hématologique (RCH) et un patient a présenté une réponse partielle hématologique (RPH). A la date de l'analyse, trois des quatre patients qui avaient des réarrangements du gène du PDGFR ont présenté une réponse hématologique (2 réponses hématologiques complètes et 1 réponse hématologique partielle). L'âge des patients allait de 20 à 72 ans. De plus, 24 patients supplémentaires atteints de SMD/SMP ont été rapportés dans 13 publications. 21 patients ont été traités par Glivec à 400 mg/j, alors que les 3 autres patients ont reçu des doses plus faibles. Chez les 11 patients pour lesquels un réarrangement du gène du récepteur PDGFR a été mis en évidence, 9 d'entre eux ont présenté une réponse hématologique complète et 1 patient une réponse hématologique partielle. L'âge allait de 2 à 79 ans. Dans une publication récente, la mise à jour du suivi sur 6 de ces 11 patients, a montré que tous restaient en rémission cytogénétique (suivi de 32-38 mois). La même publication rapportait des données du suivi à long terme de 12 patients atteints de SMD/SMP associé à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR (dont 5 patients de l'étude clinique B2225). Ces patients ont reçu Glivec sur une durée médiane de 47 mois (24 jours à 60 mois). Chez 6 de ces patients, le suivi à ce jour est supérieur à 4 ans. 11 patients ont atteint une réponse hématologique complète rapide ; 10 ont présenté une résolution complète des anomalies cytogénétiques et une diminution ou une disparition du transcript de fusion (mesuré par un test RT-PCR). Les réponses hématologiques et cytogénétiques ont été respectivement maintenues sur une durée médiane de 49 mois (19 à 60 mois) et 47 mois (16 à 59 mois). La survie globale est de 65 mois à partir du diagnostic (25 à 234 mois). L'administration de Glivec chez des patients sans translocation génétique n'a pas généralement entraîné d'amélioration.

**Etudes cliniques dans les SHE/LEC**

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec Glivec chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosine kinases Abl, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Dans cette étude, 14 de ces patients atteints de SHE/LEC ont été traités par Glivec à la dose de 100 mg à 1 000 mg par jour. 162 patients supplémentaires atteints de SHE/LEC, rapportés dans 35 publications sous la forme d'observations individuelles, ont reçu Glivec à la dose allant de 75 mg à 800 mg par jour. Les anomalies cytogénétiques ont été évaluées chez 117 patients sur un total de 176 patients. La protéine de fusion FIP1L1-PDGFRa a été identifiée chez 61 des 117 patients. Quatre autres patients atteints de SHE rapportés dans 3 publications étaient FIP1L1-PDGFRa positifs. Les 65 patients avec la protéine de fusion FIP1L1-PDGFRa ont atteint une RHC maintenue pendant des mois (de plus d'un mois à 44 mois censurés à la date du rapport). Comme cela a été rapporté dans une publication récente, 21 des 65 patients ont aussi présenté une rémission moléculaire avec une durée médiane de suivi de 28 mois (13 à 67 mois). L'âge de ces patients allait de 25 à 72 ans. De plus, les investigateurs ont rapporté dans ces observations individuelles des améliorations de la symptomatologie et des dysfonctionnements d'autres organes. Les améliorations ont été observées sur les groupes d'organe cardiaque, nerveux, cutané/sous-cutané, respiratoire/thoracique/médiastinal, musculosquelettique/tissu conjonctif/vasculaire, gastro-intestinal.

**Etudes cliniques dans les GIST non résécables et/ou métastatiques**

Une étude de Phase II, internationale, randomisée, en ouvert et non contrôlée a été conduite chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables ou métastatiques. Dans cette étude, 147 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit 400 mg soit 600 mg de Glivec par jour par voie orale pour une durée pouvant atteindre 36 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et ils avaient un diagnostic pathologique de GIST malignes Kit-positives, non résécables et/ou métastatiques. Le dosage immunohistochimique a été réalisé en routine avec des anticorps antiKit (A-4502, antisérum polyclonal de lapin, 1:100 ; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) par la méthode utilisant le complexe peroxidase-biotine-avidine après marquage de l'antigène.

Le critère principal d'efficacité était basé sur les taux de réponses objectives. Les tumeurs devaient être mesurables pour au moins un site de la maladie et la caractérisation de la réponse était basée sur les critères du Southwestern Oncology Group (SWOG). Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 Meilleure réponse tumorale dans l'essai STIB2222 (GIST)**

Meilleure réponse	Toutes les doses (n = 147)
	400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Réponse complète	1 (0,7)
Réponse partielle	98 (66,7)
Stabilisation de la maladie	23 (15,6)
Progression de la maladie	18 (12,2)
Non évaluable	5 (3,4)
Inconnu	2 (1,4)

Aucune différence des taux de réponses n'a été observée entre les deux groupes de dose. Un nombre important de patients qui présentaient une stabilisation de la maladie au moment de l'analyse intermédiaire a atteint une réponse partielle après une durée plus longue de traitement (médiane de suivi de 31 mois). La durée médiane pour obtenir une réponse était de 13 semaines (95%IC 12-23). La durée médiane jusqu'à échec du traitement chez les répondeurs était de 122 semaines (95%IC 106-147) alors que pour la population totale de l'étude, elle était de 84 semaines (95%IC 71-109). La durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Après un suivi de 36 mois l'estimation selon Kaplan-Meier du taux de survie est de 68%.

Dans les deux études cliniques (étude B2222 et étude intergroupe S0033), la dose quotidienne de Glivec a été augmentée à 800 mg chez les patients qui progressaient aux plus faibles doses de 400 mg ou 600 mg par jour. Au total 103 patients ont eu une augmentation de doses à 800 mg : 6 patients ont atteint une réponse partielle et 21 une stabilisation de leur maladie après augmentation de la dose pour un bénéfice clinique global de 26%. Sur la base des données de tolérance disponibles, l'augmentation de dose quotidienne à 800 mg chez des patients progressant aux plus faibles doses de 400 mg ou 600 mg par jour ne semble pas affecter le profil de sécurité d'emploi de Glivec.

**Etude clinique dans le traitement adjuvant des GIST**

Dans le cadre du traitement adjuvant, Glivec a été étudié dans une étude clinique de phase III multicentrique contrôlée menée en double aveugle versus placebo (Z9001) impliquant 773 patients. Leur âge était de 18 à 91 ans. Les patients inclus avaient eu un diagnostic histologique confirmé de GIST avec immunohistochimie positive pour Kit et une taille tumorale supérieure ou égale à 3 cm dans sa dimension maximale, avec une résection complète de la masse tumorale dans les 14 à 70 jours précédents l'inclusion. Après la résection du GIST primaire, les patients étaient randomisés dans l'un des deux bras : Glivec à 400 mg/j ou le placebo correspondant pendant un an.

Le critère primaire de l'étude était la survie sans rechute, définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date d'une rechute ou d'un décès quelle que soit la cause.

Glivec a prolongé significativement la survie sans rechute, 75% des patients étaient sans rechute à 38 mois dans le groupe Glivec versus 20 mois dans le groupe placebo (95 %ICs [30- non estimable] ; [14- non estimable], respectivement) : (hazard ratio = 0,398 [0,259-0,610], p<0,0001). A un an la survie sans rechute globale était significativement meilleure pour Glivec (97,7 %) versus placebo (82,3%), (p<0,0001). Le risque de rechute était réduit de 89% approximativement par comparaison au placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Le risque de rechute après chirurgie chez des patients atteints de GISTa a été évalué rétrospectivement en fonction des facteurs pronostiques suivants : taille de la tumeur, index mitotique, localisation de la tumeur. Les valeurs de l'index mitotique étaient disponibles chez 556 patients sur les 713 patients de la population en intention de traiter (ITT). Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications de risque NIH « United States National Institutes of Health » et AFIP « Armed Forces Institute of Pathology » sont présentés dans le tableau 7. Aucun bénéfice n'a été observé dans les groupes à faible et très faible risque. Il n'y a pas été observé de bénéfice sur la survie globale.

**Tableau 7 Résumé des résultats de l'analyse de la survie sans rechute selon les classifications NIH et AFIP de l'étude Z9001**

Critères de risque	Risque	% de patients	Nombre d'événements / Nombre de patients	Hazard ratio global (95% IC)*	Taux de survie sans rechute (%)	
					12 mois	24 mois
					Glivec vs placebo	Glivec vs placebo
NIH	Faible	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Intermédiaire	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Elevé	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Très faible	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Faible	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Modéré	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Elevé	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

\* Période complète de suivi; NE – Non estimable

#### Etudes cliniques dans le DFSP

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée incluant 12 patients atteints de DFSP traité par Glivec à 800 mg/jour. L'âge des patients atteints de DFSP allait de 23 à 75 ans ; leur maladie était métastatique ou en rechute locale après une chirurgie d'exérèse initiale et n'était pas considérée comme relevant d'une chirurgie d'exérèse supplémentaire au moment de l'entrée dans l'étude. Le critère primaire d'efficacité reposait sur les taux de réponse objective. Parmi les 12 patients inclus, 9 ont répondu, 1 réponse complète et 8 réponses partielles. Trois des répondeurs partiels ont été rendu indemnes de maladie par chirurgie. La durée médiane de traitement dans l'étude B2225 était de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois. 6 autres patients atteints de DFSP et traités par Glivec ont été rapportés sous la forme de 5 observations individuelles, leur âge allait de 18 mois à 49 ans. Les patients adultes rapportés dans la littérature ont été traités par Glivec soit à la posologie de 400 mg/jour (4 cas) soit par 800 mg/jour (1 cas). Les enfants ont reçu une posologie de 400 mg/m<sup>2</sup>/j, augmentée par la suite à 520 mg/m<sup>2</sup>/j. 5 patients ont répondu, 3 complètement et 2 partiellement. La durée médiane de traitement dans la littérature allait de 4 semaines à plus de 20 mois. La translocation t(17;22)(q22;q13), ou la protéine issue de ce gène hybride était présente chez pratiquement tous les répondeurs au traitement par Glivec.

### Propriétés pharmacocinétiques

#### Paramètres pharmacocinétiques de Glivec

La pharmacocinétique de Glivec a été évaluée à des doses comprises entre 25 et 1000 mg. Les profils pharmacocinétiques plasmatiques ont été analysés à J1, puis à J7 ou J28, au moment où les concentrations plasmatiques ont atteint un état d'équilibre.

#### Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinitib est de 98 %. Il existe une forte variabilité inter-patient de l'ASC de l'imatinitib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinitib est peu réduit (diminution de 11 % de la C<sub>max</sub> et prolongation de 1,5 h de t<sub>max</sub>), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun. L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du produit n'a pas été étudiée.

#### Distribution

A des concentrations d'imatinitib cliniquement significatives, la fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 %, sur la base des études in vitro ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines.

#### Métabolisme

Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente in vitro une activité similaire à l'imatinitib. L'ASC plasmatique de ce métabolite n'atteint que 16% de l'ASC de l'imatinitib. L'affinité pour les protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est similaire à celle de la molécule mère.

L'imatinitib et le métabolite N-déméthylé représentent au total environ 65% du taux circulant de radioactivité (ASC(0-48h)). Le taux circulant de radioactivité restant correspond à un nombre de métabolites mineurs.

Les tests in vitro montrent que le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinitib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement co-administrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V) seuls l'érythromycine (IC50 50 µM) et le fluconazole (IC50 118 µM) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinitib pouvant être cliniquement significative.

In vitro, l'imatinitib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 avec des valeurs de K<sub>i</sub> de 27, 7,5 et 7,9 respectivement obtenues sur les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinitib sont de 2 - 4 µmol/l. Par conséquent, une inhibition du métabolisme de produits co-administrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible. L'imatinitib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluorouracile mais inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8 (K<sub>i</sub> = 34,7). Cette valeur de K<sub>i</sub> est de loin supérieure aux taux plasmatiques d'imatinitib prévisibles chez les patients. Par conséquent, aucune interaction n'est attendue en cas de co-administration de l'imatinitib avec le 5-fluorouracile ou le paclitaxel.

#### Élimination

Après administration d'une dose orale d'imatinitib marqué au <sup>14</sup>C, environ 81 % de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines). La forme inchangée représente 25 % de la dose (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant composé de métabolites.

#### Pharmacocinétique plasmatique

Après administration par voie orale chez le volontaire sain, la demi-vie, d'environ 18 h, est compatible avec une prise quotidienne unique. L'augmentation de l'ASC moyenne de l'imatinitib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée à des doses orales allant de 25 à 1000 mg. Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique, la cinétique de l'imatinitib n'est pas modifiée, mais son accumulation, à l'état d'équilibre, est augmentée d'un facteur de 1,5 à 2,5.

#### Pharmacocinétique chez des patients atteints de GIST

Chez des patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois supérieure à celle observée à la même dose (400 mg/jour) chez des patients atteints de LMC. Sur la base d'une analyse préliminaire de pharmacocinétique de population de patients atteints de GIST, on a identifié 3 variables (albumine, taux de globules blancs et bilirubine) qui présentaient une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinitib. Des valeurs diminuées de l'albumine étaient associées à une diminution de la clairance (Cl<sub>r</sub>) et les valeurs plus élevées du taux de globules blancs étaient associées à une réduction de la Cl<sub>r</sub>. Toutefois, ces associations n'étaient pas suffisantes pour justifier un ajustement des doses. Dans cette population de patients, la présence de métastases hépatiques pourrait potentiellement conduire à une insuffisance hépatique et à une diminution du métabolisme.

#### Pharmacocinétiques de population

Une analyse de pharmacocinétique de population de patients atteints de LMC a montré une légère influence de l'âge sur le volume de distribution (augmentation de 12 % chez les patients > 65 ans), mais cette variation ne semble pas cliniquement significative. Bien que l'effet du poids corporel sur la clairance de l'imatinitib laisse attendre une clairance moyenne de 8,5 l/h pour un patient pesant 50 kg, contre 11,8 l/h pour un patient pesant 100 kg, une adaptation de la posologie en fonction du poids n'est pas requise. Le sexe n'a aucune influence sur les paramètres cinétiques de l'imatinitib.

#### Pharmacocinétique chez l'enfant

Comme chez l'adulte, l'imatinitib a été rapidement absorbé après administration orale chez le patient pédiatrique dans des études de phase I et de phase II. Chez l'enfant, l'administration de doses de 260 et 340 mg/m<sup>2</sup>/jour a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de respectivement 400 mg et 600 mg chez l'adulte. La comparaison de l'ASC(0-24) à J8 et J1 pour une dose de 340 mg/m<sup>2</sup>/jour a révélé une accumulation de 1,7 fois après des prises uniques quotidiennes itératives.

#### Altération des fonctions organiques

L'imatinitib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. Les patients ayant une altération de la fonction rénale légère à modérée présentent une exposition plasmatique supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale. L'augmentation est approximativement 1,5 à 2 fois plus, correspondant à une augmentation de 1,5 fois le taux plasmatique d'AGP à laquelle l'imatinitib est fortement lié. La clairance de l'imatinitib libre chez les patients ayant une altération de la fonction rénale est probablement similaire à celle des patients avec une fonction rénale normale, puisque l'excrétion rénale représente une voie d'élimination mineure de l'imatinitib (cf. Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

Bien que l'analyse des résultats pharmacocinétiques ait montré une variabilité interindividuelle considérable, l'exposition moyenne à l'imatinitib n'était pas augmentée chez des patients qui présentaient une altération de la fonction hépatique à des degrés variables par comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale (cf. Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi et Effets indésirables).

### Données de sécurité préclinique

Le profil de tolérance préclinique de l'imatinitib a été évalué chez le rat, le chien, le singe et le lapin.

Des études de toxicité à doses multiples ont mis en évidence des modifications hématologiques légères à modérées chez le rat, le chien et le singe, avec des modifications de la moelle osseuse chez le rat et le chien.

Le foie est un organe cible chez le rat et le chien. Des augmentations faibles à modérées des transaminases et de légères diminutions des taux de cholestérol, triglycérides, protéines totales et albumine ont été observées chez les deux espèces. Aucune modification histopathologique n'a été mise en évidence sur le foie de rat. Une toxicité hépatique sévère a été observée chez des chiens traités pendant deux semaines, avec une élévation des enzymes hépatiques, une nécrose hépato-cellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une hyperplasie des canaux biliaires.

Une toxicité rénale a été observée chez des singes traités pendant deux semaines, avec une minéralisation et une dilatation focales des tubules rénaux et une néphrose tubulaire. Une augmentation de la créatinine et de l'azotémie a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez les rats une hyperplasie de l'épithélium de transition dans la papille rénale et dans la vessie a été observée à des doses > 6 mg/kg dans l'étude de 13 semaines, sans modification des paramètres urinaires et sanguins. Une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée avec le traitement chronique par l'imatinib.

Dans une étude de 39 semaines chez le singe, la dose dépourvue d'effet indésirable observable n'a pu être définie avec la plus faible dose de 15 mg/kg, correspondant approximativement à un tiers de la dose maximale de 800 mg chez l'homme basée sur la surface corporelle. Le traitement a entraîné une aggravation des infections paludéennes normalement réprimées chez ces animaux.

L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes in vitro (test d'AMES), dans un test sur cellules de mammifères in vitro (lymphome de souris) et dans un test sur micronoyaux de rat in vivo. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogénèse (aberration chromosomique) sur cellules de mammifères in vitro (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'AMES. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test sur le lymphome de souris.

Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 j avant accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme et le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/j, basée sur la surface corporelle. Cela n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogénèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales > 30 mg/kg. Chez des rats femelles traitées pendant 14 jours avant accouplement et pendant 6 jours de gestation, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. Par contre, à la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte fœtale post-implantation significative et un nombre de fœtus vivants réduit significativement. Ceci n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg.

Après administration orale au cours d'une étude sur le développement prénatal et post-natal chez le rat un écoulement vaginal rouge a été observé dans le groupe sous 45 mg/kg/jour au 14-15ème jour de gestation. A la même dose, le nombre de ratons mort-nés ou décédant au cours des 4 premiers jours du post-partum était plus élevé. Dans la descendance F1, à la même dose, les poids moyens étaient réduits de la naissance jusqu'au sacrifice final et le nombre de portées atteignant le critère de séparation prépucciale était légèrement plus faible. La fertilité de la descendance F1 n'était pas modifiée alors qu'un nombre accru de résorptions fœtales et une diminution du nombre de fœtus viables étaient observés à 45 mg/kg/jour. La dose sans effet observable (DSEO) pour les mères et la génération F1 était de 15 mg/kg/jour (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg).

L'imatinib est tératogène chez les rats lorsqu'il est administré au cours de l'organogénèse, à des doses ≥ 100 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Les effets tératogènes observés sont : une exencéphalie, une encéphalocèle, une réduction/absence de l'os frontal et une absence des os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses ≤ 30 mg/kg.

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de deux ans menée chez le rat avec imatinib administré à la dose de 15, 30 et 60 mg/kg/j, une réduction statistiquement significative de la longévité a été observée chez les mâles à la dose de 60 mg/kg/j et chez les femelles à une dose ≥ 30 mg/kg/j. L'examen histo-pathologique des animaux a mis en évidence comme cause principale de décès ou de sacrifice des cardiomyopathies (pour les deux sexes), des néphropathies chroniques en progression (chez les femelles) et des papillomes des glandes prépucciales. Les organes cibles des modifications néoplasiques étaient les reins, la vessie, l'urètre, les glandes prépucciales et clitoridiennes, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, et l'estomac (hors tissu glandulaire).

Des papillomes/carcinomes des glandes prépucciales et clitoridiennes ont été observés à partir des doses de 30 mg/kg/j représentant approximativement 0,5 ou 0,3 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 0,4 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m2/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 15 mg/kg/j. Les adénomes/carcinomes rénaux et les papillomes de la vessie et de l'urètre, les adénocarcinomes de l'intestin grêle, les adénomes des parathyroïdes, les tumeurs médullaires bénignes et malignes des glandes surrénales et les carcinomes/papillomes de l'estomac (hors tissu glandulaire) ont été observés à la dose de 60 mg/kg/j, représentant approximativement 1,7 ou 1 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 1,2 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m2/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 30 mg/kg/j.

Le mécanisme et la pertinence chez l'homme des résultats de l'étude de carcinogénicité menée chez le rat ne sont pas encore clarifiés.

Des lésions non-néoplasiques qui n'avaient pas été identifiées au cours d'études précliniques antérieures, ont été observées sur le système cardiovasculaire, le pancréas, les glandes endocrines et les dents. Les modifications les plus importantes comprenaient l'hypertrophie et la dilatation cardiaque responsables de signes d'insuffisance cardiaque.

## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### Précautions particulières de conservation

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

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

#### Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en hématologie, en oncologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

EU/1/01/198/008 (2003, révisée 23.05.2011) : 60 comprimés pelliculés dosés à 100 mg ;

CIP : 34009 362247.5 9. Prix : 1272,16 €.

EU/1/01/198/010 (2003, révisée 23.05.2011) : 30 comprimés pelliculés dosés à 400 mg ;

CIP : 34009 362 249.8 8. Prix : 2 518,67 €.

Remb. Séc. Soc. à 100 % et agréé Collec.

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume Uni

#### Exploitant :

Novartis Pharma S.A.S  
2 et 4, rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tél : 01.55.47.60.00  
Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00  
icm.phfr@novartis.com

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

*« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire. »*

2-

**RCP du Nilotinib (Tasigna)****TASIGNA 150 mg  
TASIGNA 200 mg  
(nilotinib)  
gélule****FORME, PRESENTATION ET COMPOSITION**

Gélules dosées à 200 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté). Poudre blanche à jaunâtre dans des gélules opaques de gélatine de couleur jaune clair de taille 0, portant l'inscription « NVR/TKI » imprimée en rouge sur la longueur. Boîte de 28 et boîte de 112 sous plaquettes thermoformées.

Gélules dosées à 150 mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté). Poudre blanche à jaunâtre dans des gélules opaques de gélatine de couleur rouge de taille 1, portant l'inscription « NVR/BCR » imprimée en noir sur la longueur. Boîte de 28 et boîte de 112 sous plaquettes thermoformées.

Excipients : Contenu de la gélule : lactose monohydraté (117,08 mg par gélule de 150 mg, 156,11 mg par gélule de 200 mg), crospovidone, poloxamère 188, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) pour la gélule à 150 mg. Encre d'impression : gomme laque, oxyde de fer rouge (E172) pour la gélule à 200 mg, oxyde de fer noir (E172) pour la gélule à 150 mg, lécithine de soja (E322) pour la gélule à 200 mg.

**DONNEES CLINIQUES****Indications thérapeutiques**

Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement :  
de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée,  
de la LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib (uniquement pour la gélule à 200 mg). Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles.

**Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la LMC.

**Posologie**

La posologie recommandée de Tasigna est :

300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée,  
400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée. Coût de traitement journalier (4 gélules à 200 mg) : 149,09 € (boîte de 28 gélules) ; 146,34 € (boîte de 112 gélules)

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.

Pour la dose de 300 mg deux fois par jour, des gélules de 150 mg sont disponibles.

Pour une dose de 400 mg une fois par jour (voir adaptations de la posologie ci-dessous), les gélules de 200 mg sont disponibles.

Adaptations ou modifications de la posologie

Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par Tasigna et/ou réduire la posologie en cas de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) non reliées à la leucémie sous-jacente (voir tableau 1).

**Tableau 1 Adaptations posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie**

LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée à la posologie de 300 mg deux fois par jour et LMC en phase chronique en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib à la posologie de 400 mg deux fois par jour	PN * < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Le traitement par Tasigna doit être interrompu et l'hémogramme doit être surveillé. 2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale si PN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes > 50 x 10 <sup>9</sup> /l. 3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.
LMC en phase accélérée en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib à la posologie de 400 mg deux fois par jour	PN * < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Le traitement par Tasigna doit être interrompu et l'hémogramme doit être surveillé. 2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale, si PN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes > 20 x 10 <sup>9</sup> /l. 3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.

\* PN = polynucléaires neutrophiles

En cas de toxicité extra-hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement doit être interrompu et il pourra être repris à la dose de 400 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cela est cliniquement justifié, une nouvelle augmentation de la posologie à une dose initiale de 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou à 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib doit être envisagée.

Elévation des taux sériques de lipase : En cas d'élévation des taux sériques de lipase de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. Les taux sériques de lipase doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Elévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques : En cas d'élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. La bilirubinémie et les taux de transaminases hépatiques doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.

**Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de Tasigna dans la population pédiatrique à partir de la naissance jusqu'à 18 ans n'ont pas encore été établies (cf. Propriétés pharmacodynamiques). L'utilisation dans la population pédiatrique n'est donc pas recommandée compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

**Patients âgés**

Environ 12 % des patients dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 30 % environ des patients dans l'étude de phase II menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence notable n'a été observée en termes de sécurité et d'efficacité chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux adultes âgés de 18 à 65 ans.

**Insuffisance rénale**

Il n'a pas été mené d'études cliniques chez les patients insuffisants rénaux.

Comme le nilotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par voie rénale, une diminution de la clairance corporelle totale est peu probable chez les patients présentant une insuffisance rénale.

**Insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, la prudence est requise chez ces patients (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

**Affections cardiaques**

Au cours des études cliniques, les patients présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (par ex. un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative) ont été exclus. La prudence est requise chez les patients présentant une affection cardiaque (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

**Mode d'administration**

Tasigna doit être pris deux fois par jour à 12 heures d'intervalle environ, en dehors des repas et ne doit pas être pris avec de la nourriture. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Aucun aliment ne doit être consommé pendant les 2 heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon le schéma posologique habituel.

Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu de chaque gélule peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et doit être avalé immédiatement. Il ne doit pas être utilisé plus d'une cuillère à café de compote de pommes ou d'autres aliments que la compote de pommes (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

Tasigna peut être administré en association avec des facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'érythropoïétine ou le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF), si cela est cliniquement indiqué. Il peut être administré avec l'hydroxyurée ou l'anagrélide si cela est cliniquement indiqué.

## Contre-indications

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

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Aplasie médullaire

Le traitement par Tasigna est associé à une thrombopénie, une neutropénie et une anémie (de grade 3/4 selon la classification internationale « National Cancer Institute Common Toxicity Criteria »). Leur incidence est plus fréquente chez les patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib, en particulier chez les patients en phase accélérée. Il convient de pratiquer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, et une fois par mois ensuite, ou lorsque cela est cliniquement justifié. En général, l'aplasie médullaire a été réversible et elle a pu être traitée par une interruption temporaire du traitement par Tasigna ou en diminuant la posologie (cf. Posologie et mode d'administration).

### Allongement de l'intervalle QT

On a constaté que Tasigna entraîne un allongement dose-dépendant de la repolarisation ventriculaire cardiaque (mesurée par l'intervalle QT sur l'ECG).

Dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée recevant 300 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation moyenne de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 ms par rapport aux valeurs initiales. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF > 480 ms. On n'a observé aucun épisode de torsades de pointes.

Dans l'étude de phase II menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib recevant 400 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation moyenne de l'intervalle QTcF dans des conditions standard a été de 5 ms et 8 ms respectivement par rapport aux valeurs initiales. Un intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez moins de 1 % des patients. Au cours des études cliniques, on n'a observé aucun épisode de torsades de pointes.

Dans une étude menée chez des volontaires sains au cours de laquelle les expositions ont été comparables à celles observées chez les patients, la variation moyennée de l'intervalle QTcF, après soustraction des valeurs obtenues avec le placebo, a été de 7 ms par rapport aux valeurs initiales (IC ± 4 ms). Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 450 ms. En outre, aucun cas d'arythmies cliniquement significatives n'a été observé pendant l'étude, et notamment aucun épisode de torsades de pointes (transitoires ou persistantes).

Un allongement significatif de l'intervalle QT peut survenir en cas de prise inappropriée de nilotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des médicaments connus comme étant susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QT et/ou des aliments (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). En présence d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie, cet effet peut se renforcer. Un allongement de l'intervalle QT peut exposer les patients à un risque de complications fatales.

Tasigna doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou présentant un risque significatif de développer un allongement de l'intervalle QTc, tels que ceux :

présentant un allongement congénital de l'intervalle QT,

présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative),

prenant des médicaments anti-arythmiques ou d'autres substances entraînant un allongement de l'intervalle QT.

Il est conseillé de surveiller étroitement un effet sur l'intervalle QTc et de réaliser un ECG initial avant l'instauration du traitement par Tasigna et lorsque cela est cliniquement justifié. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant de débiter le traitement par Tasigna, et ces paramètres doivent être surveillés périodiquement au cours du traitement.

### Mort subite

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés chez des patients atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib et présentant dans leurs antécédents des pathologies cardiaques ou des facteurs de risques cardiaques significatifs. Des pathologies associées à l'hétopathie sous-jacente ainsi que des traitements concomitants étaient aussi fréquemment présents. Les anomalies de repolarisation ventriculaire ont pu être des facteurs contributifs. Aucun cas de mort subite n'a été rapporté dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

### Interactions avec d'autres médicaments

L'administration concomitante de Tasigna avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (incluant, mais de manière non exhaustive, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, tétracycline, rifampicine, ritonavir) doit être évitée. Si l'administration d'un de ces produits s'avère nécessaire, il est recommandé si possible d'interrompre le traitement par Tasigna (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Si l'interruption temporaire du traitement n'est pas possible, une surveillance étroite du patient est recommandée, afin de détecter un éventuel allongement de l'intervalle QT (cf. Posologie et mode d'administration, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction et Propriétés pharmacocinétiques).

L'utilisation concomitante de Tasigna et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) réduit vraisemblablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Par conséquent, chez les patients recevant Tasigna, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

### Effets des aliments

La biodisponibilité du nilotinib est augmentée par la prise alimentaire. Tasigna ne doit pas être pris avec des aliments (cf. Posologie et mode d'administration et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) et il doit être pris 2 heures après un repas. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant une heure au moins après la prise du médicament. Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités. Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu de chaque gélule peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et doit être avalé immédiatement. Il ne doit pas être utilisé plus d'une cuillère à café de compote de pommes ou d'autres aliments que la compote de pommes (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

### Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. L'administration unique d'une dose de 200 mg de nilotinib a entraîné des augmentations de l'ASC de 35 %, 35 % et 19 % respectivement, chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux sujets du groupe contrôle présentant une fonction hépatique normale. Le C<sub>max</sub> prédictif à l'état d'équilibre du nilotinib était augmenté respectivement de 29 %, 18 % et 22 %. Au cours des études cliniques, les patients présentant des taux de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (ou > 5 x LSN, si l'augmentation était liée à la maladie) et/ou des taux de bilirubine totale > 1,5 fois la LSN, étaient exclus. Le métabolisme du nilotinib est essentiellement hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent avoir une exposition augmentée au nilotinib et doivent donc être traités avec prudence (cf. Posologie et mode d'administration).

### Taux sériques de lipase

On a observé une élévation des taux sériques de lipase. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. En cas d'élévation du taux de lipases associés à des symptômes abdominaux, le traitement par Tasigna doit être interrompu et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées.

### Gastrectomie totale

La biodisponibilité du nilotinib peut être diminuée chez des patients ayant une gastrectomie totale (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Un suivi plus fréquent de ces patients doit être envisagé.

### Syndrome de lyse tumorale

En raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par Tasigna (cf. Effets indésirables).

### Lactose

Les gélules de Tasigna contiennent du lactose. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

### **Substances susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nilotinib**

Le nilotinib est essentiellement métabolisé dans le foie. C'est également un substrat de la pompe à efflux de nombreux médicaments, la glycoprotéine P (P-gp). Par conséquent, les substances exerçant un effet sur le CYP3A4 et/ou la P-gp peuvent influencer l'absorption et l'élimination du nilotinib absorbé par voie systémique. L'association du nilotinib et de l'imatinib (substrat et modulateur de la P-gp et du CYP3A4), exerce un faible pouvoir inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. Les AUC du nilotinib et de l'imatinib sont augmentées de 18 % à 40 %. Ces variations sont vraisemblablement sans pertinence clinique.

Chez des sujets sains, l'exposition au nilotinib était multipliée par 3 en cas d'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il faut donc éviter le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine et tétracycline (cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). On peut également s'attendre à une exposition augmentée au nilotinib avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4. L'utilisation d'autres médicaments concomitants inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doit être envisagée.

### **Substances susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de nilotinib**

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, diminue de 64 % la Cmax du nilotinib et réduit l'AUC du nilotinib de 80 %. La rifampicine et le nilotinib ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

L'administration concomitante des autres médicaments inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) diminue aussi probablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Chez les patients pour lesquels les inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des thérapeutiques alternatives entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être utilisées.

La solubilité du nilotinib dépend du pH, avec une solubilité plus faible à pH élevé. Chez des volontaires sains ayant reçu de l'ésoméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours, le pH gastrique a été augmenté de façon significative mais l'absorption de nilotinib n'a été diminuée que de façon modeste (diminution de la Cmax de 27 % et augmentation de AUC<sub>0-∞</sub> de 34 %). Le nilotinib peut être utilisé de façon concomitante avec l'ésoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons si nécessaire.

### **Substances dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le nilotinib**

In vitro, le nilotinib est un inhibiteur relativement puissant du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2D6 et de l'UGT1A1, avec une valeur du Ki qui est plus basse pour le CYP2C9 (Ki=0,13 microM).

Dans une étude d'interaction menée chez des sujets sains avec une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat sensible du CYP2C9, une dose de 800 mg de nilotinib n'a pas entraîné de changements des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine tels que le temps de Quick et l'INR. Il n'existe pas de données à l'état d'équilibre. Cette étude suggère qu'une interaction médicamenteuse entre le nilotinib et la warfarine est cliniquement moins significative pour des doses allant jusqu'à 25 mg de warfarine. En l'absence de données à l'état d'équilibre, un contrôle des marqueurs pharmacodynamiques de la warfarine (INR ou temps de Quick) est recommandé après l'initiation d'un traitement par le nilotinib (au moins pendant les 2 premières semaines).

De plus, chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de Tasigna et de midazolam administré par voie orale a augmenté de 30 % l'exposition au midazolam. On ne peut exclure une augmentation de l'effet du nilotinib à l'état d'équilibre. La prudence est requise en cas d'administration concomitante de Tasigna et de substrats de ces enzymes ayant un index thérapeutique étroit [par ex. astémizole, terféndine, cisapride, pimizole, quinidine, bépridil ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)].

Médicaments anti-arythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT

Il faut utiliser le nilotinib avec prudence chez les patients présentant ou pouvant développer un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des médicaments anti-arythmiques tels que amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine ou sotalol, ou d'autres médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone ou moxifloxacine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Autres interactions susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques

La prise alimentaire augmente l'absorption de Tasigna, ayant pour résultat une augmentation de la concentration plasmatique (cf. Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

### **Fécondité, grossesse et allaitement**

Femme en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode contraceptive efficace au cours du traitement par Tasigna.

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du nilotinib chez la femme enceinte. Des études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf. Données de sécurité préclinique). Tasigna ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme justifie le traitement par le nilotinib. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le nilotinib est excrété dans le lait maternel de la femme. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de nilotinib dans le lait (cf. Données de sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Tasigna ne doit pas être pris pendant l'allaitement.

Fécondité

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles (cf. Données de sécurité préclinique).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients présentant des vertiges, une fatigue, des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables susceptibles d'altérer leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, doivent s'abstenir de mener ces activités tant que ces effets indésirables persistent (cf. Effets indésirables).

### **Effets indésirables**

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna de 717 patients au total lors d'une étude clinique randomisée de phase III chez des patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique traités à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour (n=279) et d'une étude en ouvert, multicentrique de phase II chez des patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib en phase chronique (n=318) et en phase accélérée (n=120) traités à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour.

LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique

La durée médiane d'exposition était de 25 mois (intervalle : 0,1-35,4 mois).

Les effets indésirables extra-hématologiques les plus fréquents (≥ 10%) étaient une éruption, un prurit, des céphalées, des nausées, une fatigue et des myalgies. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables observés moins fréquemment (< 10% et ≥ 5%) étaient douleurs abdominales supérieures, alopecie, constipation, diarrhée, asthénie, sécheresse cutanée, spasmes musculaires, arthralgies, vomissements, douleurs abdominales, œdème périphérique, dyspepsie et douleurs aux extrémités, ces effets étaient de sévérité légère à modérée, gérables et n'ont généralement pas nécessité une réduction de la dose. Que la relation de causalité ait été établie ou non, 9 % des patients ont arrêté leur traitement en raison de ces effets indésirables.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (17 %), une neutropénie (15 %) et une anémie (7 %). Des épanchements pleuraux et péricardiques ont été rapportés chez 1 % des patients traités par Tasigna 300 mg deux fois par jour. Des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportées chez 2,5 % de ces patients.

La variation moyennée de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 ms. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF absolu > 500 ms pendant le traitement à l'étude. Une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à l'état initial de plus de 60 msec a été observée chez < 1 % des patients pendant le traitement à l'étude. Aucune mort subite et aucun épisode de torsades de pointes (transitoires ou maintenues) n'a été observé. Aucune réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par rapport à l'état initial n'a été observée à aucun moment au cours du traitement. Aucun patient n'a présenté une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % au cours du traitement ni de réduction en valeur absolue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de plus de 15 %.

LMC en phase chronique et en phase accélérée en cas de résistance et d'intolérance à l'imatinib

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna chez 458 patients au cours d'une étude clinique de phase II, en ouvert, multicentrique, chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib atteints de LMC en phase chronique (n=321) et phase accélérée (n=137) traités à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour.

Les effets indésirables extra-hématologiques les plus fréquents (≥ 10%) et associés au médicament étaient une éruption, un prurit, des nausées, une fatigue, des céphalées, des vomissements, des myalgies, une constipation et des diarrhées. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. On a observé moins fréquemment (<10 % et ≥ 5%) des effets indésirables de sévérité légère à modérée (grade 1 et 2), tels que alopecie, spasmes musculaires, anorexie, arthralgies, douleurs musculaires, douleurs osseuses, œdème périphérique, asthénie, douleurs abdominales supérieures, sécheresse cutanée, érythème et douleurs aux extrémités. Au total, 16 % des patients en phase chronique et 10 % des patients en phase accélérée ont arrêté leur traitement en raison de ces effets indésirables associés au médicament.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (31 %), une neutropénie (17 %) et une anémie (14 %). Des épanchements pleuraux et péricardiques, ainsi que des complications d'une rétention hydrique, ont été rapportées chez < 1 % des patients traités par Tasigna. Une insuffisance cardiaque a été observée chez < 1 % des patients. Des hémorragies gastro-intestinales et du SNC ont été rapportées respectivement chez 1 % et < 1 % des patients.

Un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez < 1 % des patients. Aucun épisode de torsades de pointe (transitoires ou persistantes) n'a été observé.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques de Tasigna

Les effets indésirables extra-hématologiques (à l'exception des anomalies biologiques) rapportés chez au moins 5 % des patients lors d'études cliniques menées avec Tasigna sont décrites dans le tableau 2. Ces effets sont classés par ordre de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

**Tableau 2 Effets indésirables non hématologiques (≥ 5 % de tous les patients)**

Classification par systèmes d'organes/ Effets indésirables	LMC-PC nouvellement diagnostiquée 300 mg deux fois par jour n=279			LMC-PC et LMC-PA en cas de résistance et d'intolérance à l'imatinib 400 mg deux fois par jour n=458				
	Fréquence	Tous les grades %	Grades 3-4 %	Fréquence	Tous les grades %	Grades 3-4 %	CML-CP n=321 Grades 3-4 %	CML-AP n=137 Grades 3-4 %
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>								
Anorexie	Fréquent	2	0	Fréquent	7	<1	<1	0
<b>Affections du système nerveux</b>								
Céphalées	Très fréquent	14	1	Très fréquent	15	1	2	<1
<b>Affections gastro-intestinales</b>								
Nausée	Très fréquent	14	<1	Très fréquent	20	<1	<1	<1
Constipation	Fréquent	9	0	Très fréquent	12	<1	<1	0
Diarrhée	Fréquent	8	<1	Très fréquent	11	2	2	<1
Vomissements	Fréquent	5	0	Très fréquent	10	<1	<1	0
Douleurs abdominales supérieures	Fréquent	9	<1	Fréquent	5	<1	<1	0
Douleurs abdominales	Fréquent	6	0	Fréquent	6	<1	<1	<1
Dyspepsie	Fréquent	5	0	Fréquent	3	0	0	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>								
Eruption	Très fréquent	32	<1	Très fréquent	28	1	2	0
Prurit	Très fréquent	16	<1	Très fréquent	24	<1	<1	0
Alopecie	Fréquent	9	0	Fréquent	9	0	0	0
Sécheresse cutanée	Fréquent	8	0	Fréquent	5	0	0	0
Erythème	Fréquent	2	0	Fréquent	5	<1	<1	0
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>								
Myalgies	Très fréquent	10	<1	Très fréquent	10	<1	<1	<1
Arthralgies	Fréquent	7	<1	Fréquent	7	<1	1	0
Spasmes musculaires	Fréquent	8	0	Fréquent	8	<1	<1	0
Douleurs osseuses	Fréquent	4	0	Fréquent	6	<1	<1	0
Douleurs des extrémités	Fréquent	5	<1	Fréquent	5	<1	<1	<1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>								
Fatigue	Très fréquent	11	0	Très fréquent	17	1	1	<1
Asthénie	Fréquent	9	<1	Fréquent	6	<1	0	<1
Oedème périphérique	Fréquent	5	0	Fréquent	6	0	0	0

Lors des études cliniques menées avec Tasigna, les effets indésirables suivants ont été rapportés, à une fréquence inférieure à 5 %. Pour les anomalies biologiques, les effets très fréquents (≥ 1/10) non inclus dans le tableau 2, ont également été rapportés. Ces effets indésirables sont présentés sur la base de leur pertinence clinique et sont classés par ordre décroissant de sévérité au sein de chaque catégorie.

**Tasigna 150 mg :**

Infections et infestations :

Fréquent : folliculite.

Peu fréquent : infection des voies respiratoires supérieures (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite).

Fréquence indéterminée : infection à herpes simplex, candidose orale, abcès sous-cutané, abcès anal, furoncle, tinea pedis (dermatomycose du pied).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Fréquent : papillome cutané.

Fréquence indéterminée : papillome buccal.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquent : lymphopénie.

Peu fréquent : pancytopénie.

Fréquence indéterminée : neutropénie fébrile, éosinophilie.

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

Affections endocriniennes :

Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdie secondaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : hypokaliémie, diabète, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, anorexie, diminution de l'appétit.

Peu fréquent : hyperkaliémie, hypocalcémie.

Fréquence indéterminée : hyperuricémie, goutte, hypoglycémie, dyslipidémie, altération de l'appétit.

Affections psychiatriques :

Fréquent : insomnie, anxiété.

Fréquence indéterminée : humeur dépressive, amnésie, dysphorie.

Affections du système nerveux :  
Fréquent : vertiges, hypoesthésie.  
Peu fréquent : paresthésies.  
Fréquence indéterminée : syncope, migraine, tremblements, neuropathie périphérique, léthargie, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos.

Affections oculaires :  
Fréquent : prurit oculaire, conjonctivite, œil sec.  
Peu fréquent : œdème palpébral, photopsie, hyperémie (scélérale, conjonctivale, oculaire).  
Fréquence indéterminée : œdème périorbitaire, irritation oculaire, blépharite, douleurs oculaires, chorioretinopathie, hémorragie conjonctivale, conjonctivite allergique, maladie de la surface oculaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :  
Fréquent : vertiges.

Affections cardiaques\* :  
Fréquent : arythmie (incluant tachycardie, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, bradycardie sinusale), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, palpitations.  
Peu fréquent : angine de poitrine, cyanose.  
Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque, diminution de la fraction d'éjection, épanchement péricardique, péricardites, trouble diastolique, bloc de branche gauche.  
\*rapporté dans l'étude de phase III dans les bras à 300 mg deux fois par jour et/ou 400 mg deux fois par jour

Affections vasculaires :  
Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices.  
Fréquence indéterminée : hématome, athérosclérose oblitérante.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :  
Fréquent : dyspnée, toux.  
Fréquence indéterminée : épanchement pleural, dyspnée d'effort, pleurésie, épistaxis.

Affections gastro-intestinales :  
Fréquent : distension abdominale, inconfort abdominal, dysgueusie, flatulence.  
Peu fréquent : pancréatite, douleurs œsophagiennes.  
Fréquence indéterminée : ulcère œsophagien, ulcère gastrique, stomatite, sécheresse buccale, gastrite, entérocolite, hémorroïdes, hernie hiatale, hémorragie rectale, sensibilité dentaire, gingivite.

Affections hépatobiliaires :  
Fréquent : fonction hépatique anormale  
Peu fréquent : hépatite, ictère.  
Fréquence indéterminée : hépatotoxicité.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :  
Fréquent : érythème, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose (incluant les dermatoses allergiques et acnéiformes), sueurs nocturnes.  
Peu fréquent : éruption médicamenteuse, douleurs cutanées.  
Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, eczéma, urticaire, éruption bulleuse, kystes épidermoïdes, hyperplasie sébacée, œdème facial, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, desquamation cutanée, hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :  
Fréquent : douleurs osseuses, douleurs dorsales, douleurs costales.  
Peu fréquent : douleurs musculaires, douleurs.  
Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires :  
Fréquence indéterminée : dysurie, pollakurie, chromaturie.

Affections des organes de reproduction et du sein :  
Fréquence indéterminée : gynécomastie, induration mammaire, ménorragie, œdème mamelonnaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :  
Fréquent : pyrexie, douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), gêne thoracique.  
Peu fréquent : frissons, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaleur, sensations de froid).  
Fréquence indéterminée : œdème facial, malaise, œdème localisé.

Investigations :  
Fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux plaquettaire, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatases alcalines, gain de poids.  
Peu fréquent : diminution du taux de neutrophiles, diminution de la phosphorémie, augmentation du taux de gamma glutamyltransférase.  
Fréquence indéterminée : augmentation de l'insulinémie, diminution des lipoprotéines (incluant celles de très faible densité VLDL et de haute densité HDL), augmentation du taux sanguin de la parathormone, augmentation de la kaliémie, diminution du taux des leucocytes, perte de poids.

### Tasigna 200 mg :

Infections et infestations :  
Fréquent : folliculite.  
Peu fréquent : pneumonie, infection des voies urinaires, gastro-entérite, infection des voies respiratoires supérieures (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite), bronchites, infection du virus de l'herpès, candidoses (incluant candidoses orales).  
Fréquence indéterminée : septicémie, abcès sous-cutané, abcès anal, furoncle, tinea pedis (dermatomycose du pied).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :  
Fréquent : papillome cutané.  
Fréquence indéterminée : papillome oral.

Affections hématologiques et du système lymphatique :  
Fréquent : neutropénie fébrile, pancytopenie, lymphopénie.  
Peu fréquent : thrombocythémie, leucocytose, éosinophilie.

Affections du système immunitaire :  
Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

Affections endocriniennes :  
Peu fréquent : hyperthyroïdie, hypothyroïdie.  
Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdie secondaire, thyroïdite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :  
Fréquent : déséquilibre des électrolytes (incluant hypomagnésémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hypercalcémie, hyperphosphatémie) diabète, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, diminution de l'appétit.  
Peu fréquent : déshydratation, augmentation de l'appétit.  
Fréquence indéterminée : hyperuricémie, goutte, hypoglycémie, dyslipidémie.

Affections psychiatriques :  
Fréquent : dépression, insomnie, anxiété.  
Fréquence indéterminée : désorientation, confusion mentale, amnésie, dysphorie.

Affections du système nerveux :  
Fréquent : neuropathie périphérique, vertiges, hypoesthésie, paresthésies.  
Peu fréquent : hémorragie intracrânienne, migraine, perte de conscience (incluant syncope), tremblements, troubles de l'attention, hyperesthésie.

Fréquence indéterminée : œdème cérébral, névrite optique, léthargie, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos.

**Affections oculaires :**

Fréquent : hémorragie oculaire, œdème périorbitaire, prurit oculaire, conjonctivite, sécheresse oculaire.

Peu fréquent : altération visuelle, vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, œdème palpébral, photopsie, hyperémie (sclérale, conjonctivale, oculaire), irritation oculaire.

Fréquence indéterminée : œdème papillaire, chorioretinopathie, diplopie, photophobie, œdème oculaire, blépharite, douleurs oculaires, hémorragie conjonctivale, conjonctivite allergique, maladie de la surface oculaire.

**Affections de l'oreille et du labyrinthe :**

Fréquent : vertiges.

Fréquence indéterminée : troubles de l'audition, douleurs auriculaires, acouphènes.

**Affections cardiaques :**

Fréquent : angor, arythmies (incluant bloc auriculo-ventriculaire, flutter, extrasystoles, tachycardie, fibrillations auriculaires, bradycardie), palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Peu fréquent : insuffisance cardiaque, épanchement péricardique, maladie coronarienne, souffle cardiaque, cyanose.

Fréquence indéterminée : infarctus du myocarde, dysfonction ventriculaire, péricardite, diminution de la fraction d'éjection.

**Affections vasculaires :**

Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices.

Peu fréquent : crise hypertensive, hématomes.

Fréquence indéterminée : choc hémorragique, athérosclérose oblitérante, hypotension, thrombose.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**

Fréquent : dyspnée, dyspnée d'effort, épistaxis, toux, dysphonie.

Peu fréquent : œdème pulmonaire, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle, douleur pleurale, pleurésie, douleur pharyngo-laryngée, irritation de la gorge.

Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire, sifflement respiratoire.

**Affections gastro-intestinales :**

Fréquent : pancréatite, inconfort abdominal, distension abdominale, dysgueusie, flatulence.

Peu fréquent : hémorragie gastro-intestinale, méléna, ulcérations buccales, reflux gastro-oesophagien, stomatite, douleurs œsophagiennes, sécheresse buccale.

Fréquence indéterminée : perforation d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie rétropéritonéale, hématomèse, ulcère gastrique, oesophagite ulcérate, occlusion intestinale basse, gastrite, entérocolite, hémorroïdes, hernie hiatale, hémorragie rectale, sensibilité dentaire, gingivite.

**Affections hépatobiliaires :**

Fréquent : fonction hépatique anormale.

Peu fréquent : hépatotoxicité, hépatite, ictère.

Fréquence indéterminée : choléstase, hépatomégalie.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Fréquent : sueurs nocturnes, eczéma, urticaire, érythème, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose (incluant les dermatoses allergiques et acnéiformes), sécheresse cutanée.

Peu fréquent : dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse, douleurs cutanées, ecchymoses, œdème de la face.

Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, érythème noueux, ulcérations cutanées, érythrodysesthésie palmo-plantaire, pétéchies, photosensibilité, éruption bulleuse, kystes épidermoïdes, hyperplasie sébacée, atrophie cutanée, décoloration cutanée, desquamation cutanée, hyperpigmentation cutanée, hypertrophie cutanée.

**Affections musculo-squelettiques et systémiques :**

Fréquent : douleur musculo-squelettique au niveau du thorax, douleurs musculo-squelettiques, douleurs dorsales, douleurs costales.

Peu fréquent : raideur musculo-squelettique, douleur, faiblesse musculaire, œdème articulaire.

Fréquence indéterminée : arthrite.

**Affections du rein et des voies urinaires :**

Fréquent : pollakiurie.

Peu fréquent : dysurie, urgences mictionnelles, nycturie.

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire, chromaturie.

**Affections des organes de reproduction et du sein :**

Peu fréquent : douleurs mammaires, gynécomastie, dysfonction érectile.

Fréquence indéterminée : induration mammaire, ménorragie, œdème mamelonnaire.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

Fréquent : douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), douleurs (incluant douleurs cervicales et dorsales), pyrexie, gêne thoracique, malaise.

Peu fréquent : œdème de la face, œdème gravitationnel, syndrome grippal, frissons, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaleur, sensations de froid).

Fréquence indéterminée : œdème localisé.

**Investigations :**

Fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux plaquettaire, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation des taux de créatinine phosphokinase, perte de poids, gain de poids.

Peu fréquent : diminution du taux de neutrophiles, augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase, diminution de la glycémie, augmentation de l'urémie, diminution de la phosphorémie.

Fréquence indéterminée : augmentation de la troponine, augmentation de la bilirubinémie non conjuguée, augmentation de l'insulinémie, diminution des lipoprotéines (incluant celles de très faible densité VLDL et de haute densité HDL), augmentation du taux sanguin de la parathormone, augmentation de la kaliémie, diminution du taux des leucocytes.

Les anomalies hématologiques ou biologiques cliniquement pertinentes ou sévères sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3 Anomalies biologiques de grade 3-4**

	<b>LMC-PC nouvellement diagnostiquée 300 mg deux fois par jour</b>	<b>LMC-PC et LMC-PA en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib 400 mg deux fois par jour</b>	
	<b>n=279 (%)</b>	<b>LMC-PC n=321 (%)</b>	<b>LMC-PA n=137 (%)</b>
<b>Paramètres hématologiques</b>			
Myélosuppression			
- Neutropénie	12	31	42
- Thrombopénie	10	30	42
- Anémie	4	11	27
<b>Paramètres biochimiques</b>			
- Elévation de la créatininémie	0	1	< 1
- Elévation des taux de lipase	7	18	18
- Elévation des taux de SGOT (ASAT)	1	3	2

- Elévation des taux de SGPT (ALAT)	4	4	4
- Hypophosphatémie	5	17	15
- Elévation de la bilirubinémie (totale)	4	7	9

**Mort subite**

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés au cours d'essais cliniques menés avec Tasigna et dans le cadre de programme d'usage compassionnel chez des patients atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib ayant des antécédents de pathologie cardiaque ou des facteurs de risque cardiaques significatifs associés (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

**Suivi post-commercialisation**

Les effets indésirables suivants proviennent de rapports spontanés, de cas décrits dans la littérature, de programmes d'accès étendu, et d'études cliniques autres que les études globales ayant servi à l'enregistrement. Ces effets étant rapportés à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au nilotinib.

Fréquence rare : des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.

**Surdosage**

Des cas isolés de surdosage intentionnel avec le nilotinib ont été rapportés, le nombre de gélules de Tasigna ingérées avec de l'alcool et d'autres médicaments n'était pas précisé. Les effets incluaient une neutropénie, des vomissements et une somnolence. Aucune modification de l'ECG ou hépatotoxicité n'ont été rapportées. Ces cas rapportés se sont résolus par un rétablissement.

En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

**Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la protéine kinase, code ATC : L01XE08

Le nilotinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du Bcr-Abl de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. En raison de cette activité biochimique, le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives, chez les patients atteints de LMC. Dans les modèles murins de LMC, en cas d'administration orale, le nilotinib en monothérapie réduit la charge tumorale et prolonge la survie.

Le nilotinib a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases examinées (y compris Src), à l'exception des kinases des récepteurs PDGF, Kit et Ephrine qu'il inhibe à des concentrations comprises dans l'intervalle atteint après une administration orale aux doses thérapeutiques recommandées dans le traitement de la LMC (voir tableau 4).

**Tableau 4 Profil d'inhibition de l'activité kinase par le nilotinib (phosphorylation CI50 nM)**

Bcr-Abl	PDGFR	Kit
20	69	210

**Etudes cliniques dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée**

Une étude clinique en ouvert, multicentrique, randomisée de phase III a été menée pour évaluer l'efficacité du nilotinib versus imatinib chez 846 patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée confirmée par analyse cytogénétique. Le diagnostic datait de moins de 6 mois et les patients n'étaient pas traités au préalable à l'exception des traitements par hydroxyurée et/ou anagrelide. Selon la randomisation 1 : 1 : 1 les patients recevaient soit 300 mg de nilotinib deux fois par jour (n=282), soit 400 mg de nilotinib deux fois par jour (n=281) soit 400 mg d'imatinib une fois par jour (n=283). La randomisation était stratifiée sur le score de Sokal à la date du diagnostic.

Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les trois groupes de traitement. L'âge médian était de 47 ans dans les deux bras nilotinib et 46 ans dans le bras imatinib. Les proportions de patients âgés de 65 ans et plus étaient de 12,8 % dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 10,0 % dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12,4 % dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour. Il y avait légèrement plus d'hommes que de femmes (56,0 %, 62,3 % et 55,8 %, respectivement, dans les bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et à 400 mg deux fois par jour et dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Plus de 60 % des patients étaient blancs et 25 % des patients étaient asiatiques.

La date de première analyse était prévue quand tous les 846 patients avaient atteint 12 mois de traitement (ou arrêté prématurément). La date de deuxième analyse était prévue lorsque les 846 patients avaient au minimum 24 mois de traitement (ou arrêté prématurément). La durée médiane de traitement est légèrement supérieure à 25 mois dans les trois groupes de traitement. La dose médiane réelle était de 594 mg/jour pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 776 mg/jour pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 400 mg /jour pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour. Cette étude est en cours.

Le critère primaire d'efficacité était la réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois. La RMM était définie comme une valeur du ratio de Bcr-Abl/Abl  $\leq 0,1$  % mesurée en RQ-PCR selon l'échelle internationale, ce qui correspond à une réduction  $\geq 3$  log du transcrit Bcr-Abl par rapport au taux de base standardisé. Le taux de RMM à 12 mois, était significativement supérieur pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour par rapport à l'imatinib 400 mg une fois par jour (44,3 % versus 22,3 %, p<0,0001). Le taux de RMM à 12 mois, était également significativement supérieur pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour par comparaison à l'imatinib 400 mg une fois par jour (42,7 % versus 22,3 %, p<0,0001).

Les taux de RMM à 3, 6, 9 et 12 mois étaient de 8,9 %, 33 %, 43,3 % et 44,3 % pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % et 42,7 % pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % et 22,3 % pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour.

Le taux de RMM à 24 mois a été plus élevé dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (61,7 % versus 37,5 %) et dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib (59,1 % versus 37,5 %).

Le taux de RMM sur 24 mois (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RMM à 24 mois ou avant) a été significativement plus élevé dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (71,3 % versus 43,8 %, p < 0,0001) et dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib (66,5 % versus 43,8 %, p < 0,0001).

L'analyse Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première RMM est détaillée dans la figure 1. La probabilité d'atteindre une RMM à différents temps est plus élevée dans les deux bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour, (HR=2,42 et test de log-rank stratifié p<0,0001 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib à 400 mg une fois par jour, HR=2,19 et test de log-rank stratifié p<0,0001 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib à 400 mg une fois par jour). La proportion de patients ayant atteint un ratio Bcr-Abl  $\leq 0,01$  % (une réduction de 4 log) et  $\leq 0,0032$  % (une réduction de 4,5 log) à 12 mois était plus élevée pour les bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour (respectivement 11,7 % et 4,3 %) et nilotinib à 400 mg deux fois par jour (respectivement 8,5 % et 4,6 %) que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (respectivement 3,9 % et 0,4 %). La proportion de patients ayant obtenu ces réponses à 24 mois a été plus élevée dans les deux bras nilotinib (24,5 %/12,4 % et 22,1 %/7,8 % respectivement) que dans le bras imatinib (10,2 %/2,8 %).

La proportion de patients ayant atteint un ratio Bcr-Abl  $\leq 0,01$  % (réduction de 4 log) sur 24 mois (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une réponse à 24 mois ou avant) a été significativement plus élevée dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (39,4 % versus 18,4 %, p < 0,0001) et dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib (33,5 % versus 18,4 %, p < 0,0001).

La proportion de patients ayant atteint un ratio Bcr-Abl  $\leq 0,0032$  % (réduction de 4,5 log) sur 24 mois (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une réponse à 24 mois ou avant) a été significativement plus élevée dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (24,8 % versus 8,8 %, p < 0,0001) et dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib (18,9 % versus 8,8 %, p = 0,0006).

Quelque soit le score de Sokal, les taux de réponses étaient plus élevés pour les deux bras nilotinib à 300 mg et nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

Une RMM a été obtenue à 12 mois et maintenue à 24 mois sans perte de RMM dans l'intervalle chez 42 % (IC à 95 % : 36,0-47,8 %) des patients du bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 39 % (IC à 95 % : 33,4 -45,1 %) des patients du bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 20 % (IC à 95 % : 15,9-25,7 %) des patients du bras imatinib (p < 0,0001). Chez les patients ayant obtenu une RMM à 12 mois, la RMM était maintenue à 24 mois chez 93 % des patients des bras nilotinib et 92 % des patients du bras imatinib.

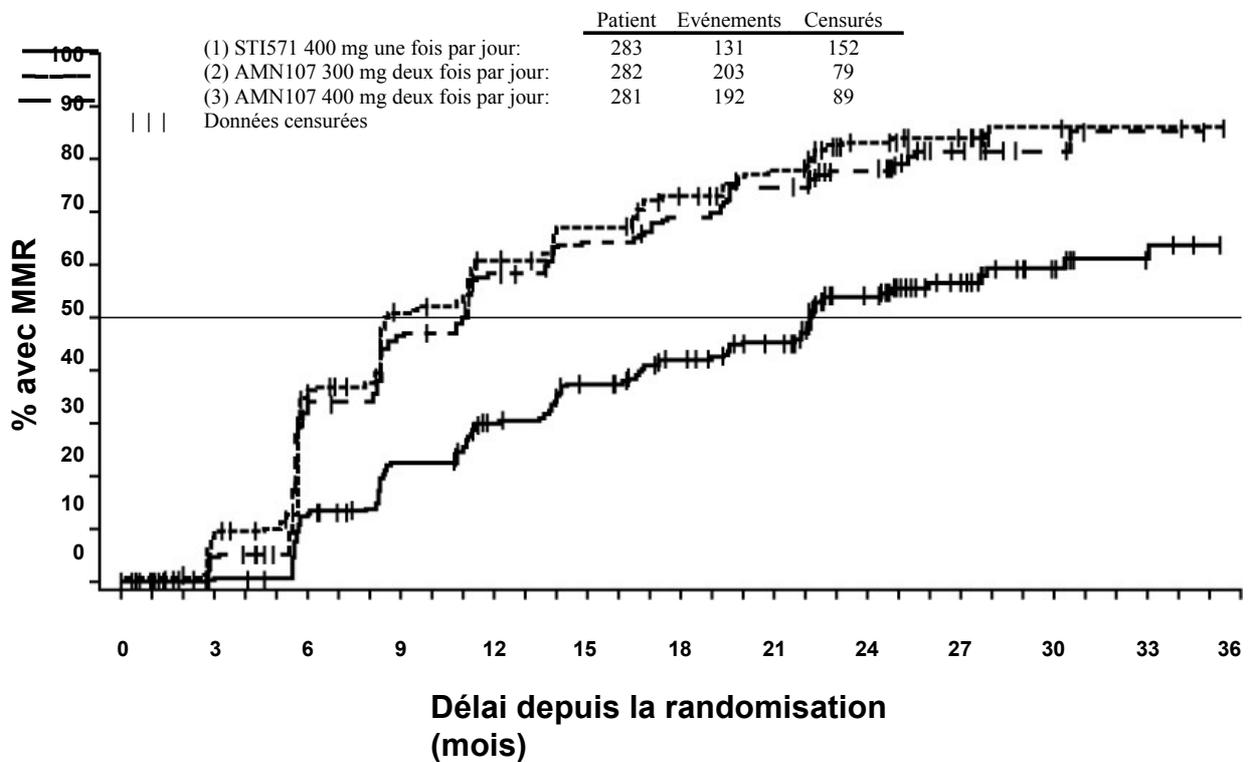
Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les proportions de patients ayant obtenu une RMM maintenue après 24 mois étaient de 95,9 % (IC à 95 % : 92,9-98,9 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 96,5 % (IC à 95 % : 93,8-99,3 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour, 91,7 % (IC à 95 % : 85,5-98,0 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

**Tableau 5 Taux de réponse moléculaire majeure (RMM)**

	Tasigna (nilotinib) AMN107 300 mg deux fois par jour n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) AMN107 400 mg deux fois par jour n=281 (%)	Glivec (imatinib) STI571 400 mg une fois par jour n=283 (%)
<b>RMM à 12 mois</b>			
Réponse (IC 95%)	44,3 (38,4; 50,3)	42,7 (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
Absence de réponse	55,7	57,3	77,7
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH* (versus imatinib 400 mg une fois par jour)	<0,0001	<0,0001	
<b>RMM à 24 mois</b>			
Réponse (IC 95%)	61,7 (55,8 ; 67,4)	59,1 (53,1 ; 64,9)	37,5 (31,8 ; 43,4)
Absence de réponse	38,3	40,9	62,5
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH* (versus imatinib 400 mg une fois par jour)	<0,0001	<0,0001	

\*CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

**Figure 1 Courbe Kaplan-Meier délai estimé jusqu'à la première réponse moléculaire majeure (MMR)**



Patients à risque : événements							
(1)	283 : 0	221 : 33	162 : 75	124 : 102	63 : 124	24 : 129	0 : 131
(2)	282 : 0	164 : 93	93 : 154	58 : 181	24 : 201	7 : 203	0 : 203
(3)	281 : 0	168 : 82	97 : 144	69 : 168	35 : 187	6 : 191	0 : 192

12 mois (les patients ayant atteint une RCyC à 12 mois ou plus tôt étaient considérés répondeurs) était significativement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

Le taux de RCyC sur 24 mois (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RCyC à 24 mois ou avant) a été statistiquement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

**Tableau 6 Meilleur taux de réponse cytogénétique complète (RCyC)**

	Tasigna (nilotinib) 300 mg deux fois par jour n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg deux fois par jour n=281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg une fois par jour n=283 (%)
<b>Sur 12 mois</b>			
Réponse (IC 95 %)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Absence de réponse	19,9	22,1	35,0
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH* (versus imatinib à 400 mg une fois par jour)	<0,0001	0,0005	
<b>Sur 24 mois</b>			
Réponse (IC 95 %)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Absence de réponse	13,1	15,3	23,0

Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH* (versus imatinib à 400 mg une fois par jour)	0,0018	0,0160	
--	--------	--------	--

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les proportions de patients ayant obtenu une RCyC et qui l'ont maintenue sur 24 mois étaient de 99,1 % (IC à 95 % : 97,9-100 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 99,0 % (IC à 95 % : 97,6-100 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour, 97,3 % (IC à 95 % : 95,0-99,7 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La progression vers la phase accélérée ou la crise blastique sous traitement est définie comme le délai entre la date de randomisation et la première progression documentée en phase accélérée ou crise blastique ou bien le décès lié à la LMC. La progression vers la phase accélérée ou la crise blastique sous traitement a été observée chez 17 patients : 2 patients traités par nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 3 patients traités par nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12 patients traités par imatinib à 400 mg une fois par jour. Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique à 24 mois ont été respectivement de 99,3 %, 98,1 % et 95,2 %. En termes de progression vers la phase accélérée et la crise blastique la différence est statistiquement significative, en faveur du nilotinib, entre le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (p=0,0059) et entre le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (p=0,0196).

En incluant l'évolution clonale comme critère de progression, 24 patients avaient progressé sous traitement vers la phase accélérée ou la crise blastique à la date d'analyse (2 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 17 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique incluant l'évolution clonale à 24 mois ont été respectivement de 99,3 %, 97,3 % et 93,2 %. Une différence statistiquement significative dans la progression vers la phase accélérée ou la crise blastique incluant l'évolution clonale a été observée entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib (p = 0,0003) et entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib (p = 0,0089).

Au total, 26 patients sont décédés pendant le traitement ou pendant le suivi après l'arrêt du traitement (9 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 6 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 11 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Dix-huit de ces 26 décès étaient liés à la LMC (5 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 3 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 10 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients en vie à 24 mois étaient respectivement de 97,4 %, 97,8 % et 96,3 % (p = 0,6485 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib, p = 0,2125 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib). En ne prenant en compte comme événements que les décès liés à la LMC, les taux estimés de survie globale à 24 mois étaient respectivement de 98,9 %, 98,9 % et 96,7 % (p = 0,1930 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib, p = 0,0485 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib).

Etudes cliniques dans la LMC en phase chronique et en phase accélérée en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib  
Une étude clinique en ouvert de phase II, multicentrique et non contrôlée, a été menée afin de déterminer l'efficacité de Tasigna chez des patients atteints de LMC et présentant une résistance ou une intolérance à l'imatinib ; les patients en phase chronique et les patients en phase accélérée ont été répartis dans des bras de traitement séparés. L'étude est toujours en cours. L'efficacité a été évaluée sur 321 patients en PC et 137 patients en PA inclus dans l'étude. La durée médiane de traitement était de 561 jours pour les patients en PC et de 264 jours pour les patients en PA (voir tableau 7). Tasigna a été administré en continu (deux fois par jour, 2 heures après un repas et sans prise alimentaire pendant au moins l'heure suivant l'administration), sauf en cas de signes évidents d'une réponse insuffisante ou d'une progression de la maladie. La dose était de 400 mg deux fois par jour et une augmentation de la posologie à 600 mg deux fois par jour était autorisée.

**Tableau 7 Durée de l'exposition à Tasigna**

	Phase chronique n=321	Phase accélérée n=137
Durée médiane de traitement (jours) (25ème-75ème percentiles)	561(196-852)	264(115-595)

La résistance à l'imatinib était définie comme étant l'absence d'une réponse hématologique complète (après 3 mois), d'une réponse cytogénétique (après 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique majeure (après 12 mois) ou comme étant une progression de la maladie après une réponse cytogénétique ou hématologique antérieure. Les patients intolérants à l'imatinib étaient définis comme étant les patients ayant interrompu le traitement par l'imatinib en raison d'une toxicité et ne présentant aucune réponse cytogénétique majeure au moment de l'inclusion dans l'étude.

Au total 73 % des patients étaient résistants à l'imatinib, tandis que 27 % étaient intolérants à l'imatinib. La majorité des patients avaient une longue histoire de LMC, incluant un traitement antérieur intensif par d'autres agents antinéoplasiques, dont l'imatinib, l'hydroxyurée et l'interféron, et certains patients étaient même en échec d'une greffe de moelle osseuse (tableau 8). La dose maximale antérieure médiane d'imatinib avait été de 600 mg/jour. La dose maximale antérieure d'imatinib était ≥ 600 mg/jour chez 74 % de tous les patients, avec 40 % des patients recevant des doses d'imatinib ≥ 800 mg/jour.

**Tableau 8 Caractéristiques de l'histoire de la LMC**

	Phase chronique (n=321)	Phase accélérée (n=137)*
Délai médian depuis le diagnostic (mois) (intervalle)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Patients résistants	226 (70 %)	109 (80 %)
Patients intolérants sans RCyM	95 (30 %)	27 (20 %)
Durée médiane du traitement par imatinib (jours) (25ème-75ème percentiles)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Traitement antérieur par hydroxyurée	83 %	91 %
Traitement antérieur par interféron	58 %	50 %
Greffe de moelle osseuse antérieure	7 %	8 %

\* Information manquante sur le statut de résistance/intolérance à l'imatinib pour un patient.

Chez les patients en PC, le critère d'évaluation primaire était la réponse cytogénétique majeure (RCyM), définie comme étant l'élimination (réponse cytogénétique complète, RCyC) ou la réduction significative à moins de 35 % de métaphases Ph+ (réponse cytogénétique partielle) des cellules hématopoïétiques Ph+. Chez les patients en PC, la réponse hématologique complète (RHC) était un critère d'évaluation secondaire. Chez les patients en PA, le critère d'évaluation primaire était la réponse hématologique (RH) globale confirmée, définie comme étant une réponse hématologique complète, l'absence de signes de leucémie ou le retour en phase chronique.

**Phase chronique**

Chez les 321 patients en PC, le taux de RCyM était de 51 %. Dans la plupart des cas, la RCyM survenait rapidement, dans les 3 mois (médiane : 2,8 mois) suivant le début du traitement par Tasigna et cette réponse se maintenait. Le délai médian d'obtention de la RCyC était juste au-delà de 3 mois (médiane : 3,4 mois). Parmi les patients ayant obtenu une RCyM, 77 % (95 % CI: 70 % - 84 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de la RCyM n'a pas été atteinte. Parmi les patients ayant obtenu une RCyC, 85 % (95 % CI: 78 % - 93 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de la RCyC n'a pas été atteinte. Les patients ayant une RHC à l'état initial obtenaient plus rapidement une RCyM (1,9 mois versus 2,8 mois). Parmi les patients en PC ne présentant aucune RHC à l'état initial, 70 % ont obtenu une RHC et le délai médian d'obtention de cette RHC était de 1 mois ; la durée médiane de la RHC était de 32,8 mois. Le taux estimé de survie globale à 24 mois était de 87 % chez les patients atteints de LMC-PC.

**Phase accélérée**

Chez les 137 patients en AP, le taux de RH globale confirmée était de 50 %. Dans la plupart des cas, la RH survenait rapidement avec le traitement par Tasigna (médiane : 1 mois), et cette réponse était durable (la durée médiane de RH confirmée était de 24,2 mois). Parmi les patients ayant obtenu une RH, 53 % (95 % CI: 39 % - 67 %) conservaient cette réponse à 24 mois. Le taux de RCyM était de 30 % et le délai médian d'obtention de la réponse était de 2,8 mois. Parmi les patients ayant obtenu une RCyM, 63 % (95 % CI: 45 % - 80 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de RCyM était de 32,7 mois. Le taux estimé de survie globale à 24 mois était de 70 % chez les patients atteints de LMC-PA.

Le tableau 9 présente les taux de réponse pour les deux bras de traitement.

**Tableau 9 Réponse dans la LMC**

(Meilleur Taux de Réponse)	Phase Chronique			Phase Accélérée		
	Intolérants (n=95)	Résistants (n=226)	Total (n=321)	Intolérants (n=27)	Résistants (n=109)	Total* (n=137)
Réponse Hématologique (%)						
Globale (IC à 95 %)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)

Complète	87 (74-94)	65 (56-72)	701(63-76)	37	28	30
ASL	-	-	-	7	10	9
Retour en PC	-	-	-	4	13	11
<b>Réponse Cytogénétique (%)</b>						
Majeure (IC à 95 %)	57 (46-67)	49 (42-56)	51(46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Complète	41	35	37	22	19	20
Partielle	16	14	15	11	10	10

ASL = absence de signe de leucémie/réponse médullaire

1 114 patients en PC présentaient une RHC à l'état initial et n'étaient donc pas évaluables concernant la réponse hématologique complète.

\* Information manquante sur le statut de résistance/intolérance à l'imatinib pour un patient.

Les données d'efficacité chez les patients présentant une LMC en crise blastique ne sont pas encore disponibles. On a également inclus des bras de traitement séparés dans l'étude de phase II, afin d'évaluer Tasigna dans un groupe de patients en PC et en PA ayant reçu un traitement antérieur intensif par diverses thérapies, incluant un inhibiteur de la tyrosine kinase associé à l'imatinib. L'étude est toujours en cours. Parmi ces patients, 30 sur 36 (83 %) étaient résistants mais non intolérants au traitement. Chez les 22 patients en PC évalués concernant l'efficacité, Tasigna a induit un taux de RCyM de 32 % et un taux de RHC de 50 %. Chez les 11 patients en PA évalués concernant l'efficacité, le traitement a induit un taux de RH globale de 36 %.

Après l'échec du traitement par imatinib, on a observé 24 mutations Ber-Abl différentes chez 42 % des patients en phase chronique et chez 54 % des patients en phase accélérée, évalués concernant les mutations. Tasigna s'est révélé efficace chez les patients porteurs de diverses mutations du Bcr-Abl associées à une résistance à l'imatinib, excepté pour la T3151.

**Population pédiatrique**

L'Agence européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tasigna dans la population pédiatrique (de la naissance jusqu'à 18 ans) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

**Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption**

Les concentrations maximales du nilotinib sont atteintes 3 heures après une administration orale. Après administration orale, l'absorption du nilotinib est d'environ 30 %. Chez des volontaires sains, en cas de prise alimentaire concomitante, la Cmax et l'aire sous la courbe concentration sérique-temps (ASC) du nilotinib augmentent respectivement de 112 % et 82 %, par rapport à une administration à jeun. L'administration de Tasigna 30 minutes ou 2 heures après la prise d'aliments augmente la biodisponibilité du nilotinib de respectivement 29 % et 15 % (cf. Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Une bioéquivalence a été démontrée entre l'administration unique d'une dose de 400 mg de nilotinib en utilisant deux gélules de 200 mg dont le contenu était dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et l'administration unique de 2 gélules intactes de 200 mg.

L'absorption du nilotinib (biodisponibilité relative) peut être réduite respectivement d'environ 48 % chez des patients ayant une gastrectomie totale et de 22 % chez des patients ayant une gastrectomie partielle.

**Distribution**

Le rapport des concentrations sang/plasma du nilotinib est de 0,71. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %, sur base des études in vitro.

**Biotransformation**

Les principales voies métaboliques identifiées chez les sujets sains sont l'oxydation et l'hydroxylation. Le nilotinib est le principal composant circulant dans le sérum. Aucun des métabolites ne contribue de manière significative à l'activité pharmacologique du nilotinib. Le nilotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une éventuelle contribution mineure du CYP2C8.

**Élimination**

Après l'administration d'une dose unique de nilotinib marqué de manière radioactive chez des sujets sains, plus de 90 % de la dose s'éliminaient dans les 7 jours, principalement dans les selles (94 % de la dose). La molécule mère représentait 69 % de la dose.

**Linéarité / non-linéarité**

A l'état d'équilibre, l'exposition au nilotinib dépend de la dose. En cas d'une seule administration quotidienne de doses supérieures à 400 mg, les augmentations de l'exposition systémique étaient inférieures aux valeurs proportionnelles à la dose. En cas d'administration d'une dose de 400 mg deux fois par jour, l'exposition sérique quotidienne au nilotinib augmentait de 35 % à l'état d'équilibre, par rapport à l'exposition observée en cas d'une seule administration quotidienne d'une dose de 800 mg. L'exposition systémique (ASC) au nilotinib à l'état d'équilibre à une dose de 400 mg deux fois par jour était environ 13,4 % plus élevée qu'une dose de 300 mg deux fois par jour. La moyenne des valeurs hautes et basses de la concentration sur 12 mois étaient environ 15,7 % et 14,8 % plus élevée avec 400 mg deux fois par jour comparé à 300 mg deux fois par jour. On n'observait aucune augmentation significative de l'exposition au nilotinib lorsqu'on augmentait la posologie de 400 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour.

**Caractéristiques des patients**

Les conditions d'équilibre sont généralement atteintes dans les 8 jours. Entre la prise de la première dose et l'état d'équilibre, l'exposition sérique au nilotinib augmentait d'environ 2 fois en cas d'une seule prise quotidienne, et d'environ 3,8 fois en cas de deux prises quotidiennes. La demi-vie d'élimination apparente, estimée à partir de la pharmacocinétique à doses répétées avec une prise quotidienne, était d'environ 17 heures. La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du nilotinib était modérée à élevée.

**Données de sécurité préclinique**

Le nilotinib a été évalué dans des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur la reproduction et de phototoxicité.

Le nilotinib n'a exercé aucun effet sur le SNC ou les fonctions respiratoires. Les études de toxicité cardiaque in vitro ont révélé un signal préclinique d'allongement de l'intervalle QT, se traduisant par un bloc des courants hERG et un allongement de la durée du potentiel d'action, induits par le nilotinib sur des cœurs de lapin isolés. Chez des chiens ou des singes traités au cours de périodes allant jusqu'à 39 semaines, et dans une étude spécifique de télémétrie réalisée chez des chiens, aucun effet n'a été observé sur les paramètres de l'ECG.

Des études de toxicité en administration répétée jusqu'à 4 semaines chez le chien et jusqu'à 9 mois chez le singe macaque, ont montré que le foie est le principal organe cible de la toxicité du nilotinib. Les altérations incluaient une élévation des activités de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline, ainsi que des anomalies histopathologiques (essentiellement une hyperplasie/hypertrophie des cellules sinusoidales ou des cellules de Kupffer, une hyperplasie des canaux biliaires et une fibrose périportale). En général, les modifications de biochimie étaient totalement réversibles après une période de récupération de quatre semaines, et les modifications histologiques étaient partiellement réversibles. Les expositions aux doses les plus faibles induisant des effets hépatiques étaient inférieures à l'exposition observée chez l'homme en cas d'administration d'une dose de 800 mg/jour. Chez des souris et des rats traités durant jusqu'à 26 semaines, on n'a observé que des altérations hépatiques mineures. Chez le rat, le chien et le singe, on a observé des augmentations le plus souvent réversibles des taux de cholestérol.

Les études de génotoxicité menées sur des systèmes bactériens in vitro et des systèmes mammifères in vitro et in vivo, avec et sans activation métabolique, n'ont montré aucun signe de potentiel mutagène du nilotinib.

Le nilotinib n'induisait aucune tératogénicité, mais s'est montré toxique pour l'embryon et le fœtus à des doses entraînant également une toxicité maternelle. Lors de l'étude de fertilité réalisée chez les mâles et les femelles, ainsi qu'au cours de l'étude d'embryotoxicité uniquement réalisée chez les femelles, on a observé une augmentation des pertes post-implantation. Au cours des études d'embryotoxicité, on a observé une létalité embryonnaire et des effets sur le fœtus (principalement une réduction du poids des fœtus, une fusion prématurée des os de la face (fusion maxillaire/zygomatique) et des anomalies viscérales et squelettiques) chez le rat, ainsi qu'une augmentation de la résorption des fœtus et des anomalies squelettiques chez le lapin. Dans une étude de développement pré- et post-natal menée chez le rat, l'exposition maternelle au nilotinib a entraîné chez la progéniture une réduction du poids corporel associée à des modifications des paramètres du développement physique ainsi que des indices d'accouplement et de fertilité. Chez les femelles, l'exposition au nilotinib, aux doses n'induisant aucun effet indésirable, était généralement inférieure ou égale à l'exposition observée chez l'homme à une dose de 800 mg/jour.

Dans une étude de développement menée chez l'animal juvénile, le nilotinib a été administré par voie orale à des rats juvéniles dès la première semaine post partum jusqu'à l'âge adulte jeune (70 jours post partum) à des doses de 2, 6 et 20 mg/kg/jour. Au-delà des paramètres standards d'étude les évaluations des organes de repère pour le développement, les effets sur le SNC, sur l'accouplement et la fertilité ont été évalués. Basé sur la réduction du poids corporel chez les deux sexes et un retard à la séparation prépucciale chez les mâles (qui peut être associé à une perte de poids), la dose sans effet observable chez les rats juvéniles a été évaluée à 6 mg/kg/jour. Les animaux juvéniles n'ont pas présenté une augmentation de la sensibilité au nilotinib par rapport aux animaux adultes. De plus, le profil de toxicité des rats juvéniles était comparable à celui observé chez les rats adultes.

Chez les rats mâles et femelles, en cas d'administration de la dose maximale testée (environ 5 fois supérieure à la posologie recommandée chez l'être humain), aucun effet n'a été observé sur le nombre/la mobilité des spermatozoïdes ou sur la fertilité.

Le nilotinib absorbe la lumière dans la gamme UVB et UVA. Il est distribué dans la peau et présente un potentiel phototoxique in vitro, mais on n'a observé aucun effet in vivo. Chez les patients, on considère donc que le risque de photosensibilisation par le nilotinib est très faible.

Il n'a pas été mené d'études de carcinogénéicité avec le nilotinib.

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Durée de conservation

Gélule à 150 mg : 2 ans  
Gélule à 200 mg : 3 ans

### Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

### Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle.  
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.  
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

**Tasigna 150 mg** : EU/1/07/422/005 (20.12.2010, révisée 17.06.2011) ; boîte de 28 : CIP 34009 498 158.4 5.

**Tasigna 150 mg** : EU/1/07/422/006 (20.12.2010, révisée 17.06.2011) ; boîte de 112 : CIP 34009 498 159.0 6.  
Non Remb. Séc. Soc. - Non Agréé Collect à juin 2011 (dossier d'admission à l'étude)

**Tasigna 200 mg** : EU/1/07/422/002 (19.11.2007, révisée 17.06.2011) ; boîte de 28 : CIP 34009 382 786.9 9. Prix : 1043,64 €.

**Tasigna 200 mg** : EU/1/07/422/004 (19.11.2007, révisée 17.06.2011) ; boîte de 112 : CIP 34009 382 788.1 1. Prix : 4097,65 €.

- Remb. Séc. Soc. à 100% - Agréé Collect dans l'indication « chez l'adulte dans le traitement de la LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles ».
- Non Remb. Séc. Soc. - Non Agréé Collect à juin 2011 (dossier d'admission à l'étude) dans l'indication « chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée ».

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

Exploitant :  
**Novartis Pharma S.A.S**  
2 et 4, rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tél : 01.55.47.60.00  
Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00  
icm.phfr@novartis.com

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

*« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire. »*



**ANNEXE 3 : Classification Karnofsky et échelle ECOG.****EVALUATION DE L ETAT GENERAL EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION DE KARNOFSKY ET DE L ECHELLE DE VALEUR DE L ECOG**

<i>Karnofsky</i>	ECHELLE		<i>ETA GENERAL ECOG-ZUBROD/WHO</i>
Normal, pas de plaintes, pas de signes de la maladie	100	0	Activité normale, sans restriction.
Capacité à mener une activité normale; signes ou symptômes mineurs de la maladie	90	1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger.
Activité normale avec effort ; quelques signes ou symptômes mineurs de la maladie	80	1	Idem
Capable d'assurer ses soins personnels; incapable de mener une activité normale ou d'effectuer un travail actif	70	2	Ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps
Nécessite une aide occasionnelle mais est capable d'assurer la plupart de ses besoins personnels	60	2	Idem
Nécessite une aide considérable et des soins médicaux fréquents	50	3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise
Incapacité ; nécessite des soins spéciaux et une assistance	40	3	Idem
Incapacité sévère ; hospitalisation indiquée même si décès non imminent	30	4	Complètement grabataire incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise.
Très malade; hospitalisation nécessaire; traitement de soutien actif nécessaire	20	4	Idem
Moribond; évolution rapide vers la mort	10		
Décédé	0		

## **ANNEXE 4 : Questionnaire de Qualité de vie : QLQ-C30**

### **ETUDE DE LA QUALITE DE VIE**

**Efficacité et tolérance du nilotinib chez les patients atteints d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host, GVH) n'ayant pas répondu à l'imatinib mésilate.**

**Protocole « double-ITK-GVH »**

L'étude « qualité de vie » a pour but de :

- Evaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie globale des patients, définir les dimensions les plus affectées et déterminer si les patients retrouvent une qualité de vie équivalente ou supérieure à celle qu'ils avaient au moment de leur inclusion dans le protocole et si oui, à quel moment.
- Rechercher les facteurs pouvant expliquer les différences de qualité de vie entre les patients.

### **Mesure de la qualité de vie**

La qualité de vie des patients, dans son aspect multidimensionnel, sera mesurée dès l'inclusion du patient dans le protocole jusqu'à un an après son inclusion. La qualité de vie globale sera évaluée à l'aide du core questionnaire de l'EORTC, le QLQ-C30 qui est un questionnaire spécifique du cancer et validé en Français. Le QLQ-C30, composé de 30 items, permet de calculer 5 scores d'aptitude fonctionnelle (capacité physique, aptitude à travailler ou à accomplir toute tâche ménagère, capacité cognitive, état émotionnel, état social), un score de qualité de vie globale, un score de problèmes financiers liés au traitement et 8 scores de symptôme (fatigue, nausée/vomissement, douleur, dyspnée, perturbation du sommeil, perte d'appétit, constipation, diarrhée).

### **ADMINISTRATION ET CONTENU DES AUTOQUESTIONNAIRES**

#### ***Qualité de vie des patients***

Au total, 7 à 14 auto-questionnaires (IM0, IM4, IM8, IM12, IM26, IM38, IM52, nilo0, nilo4, nilo8, nilo12, nilo26, nilo38 et nilo52) seront proposés à chaque patient du début du traitement (inclusion) jusqu'à l'arrêt du protocole.

### **GESTION DES AUTOQUESTIONNAIRES**

Les auto-questionnaires seront envoyés dans les centres dès la mise en place.

Les questionnaires remplis par les patients devront être retournés sous pli scellé à la DRC du CHU de Lille où toutes les données de l'essai seront centralisées.

### **ANALYSE DES DONNEES**

L'analyse des données «qualité de vie» sera effectuée par l'investigateur principal. Ce dernier peut, le cas échéant, demander l'avis de l'équipe de psycho-oncologie du CHU de Lille.

### **BIBLIOGRAPHIE**

1. Veldhuyzen Van Zanten SJO. (1991). Quality of life as outcome measures in randomized clinical trials. An overview of three general medical journals. *Controlled Clinical Trials*, 12, 234S-242S
2. Moatti J P: Intérêt et limites du calcul économique appliqué à l'évaluation des stratégies médicales : exemples en onco-hématologie *Thérapie*, 2001, 56, 135-138.
3. Faucher C, Fortanier C, Viens P, Le Corroller A G, Chabannon C, Camerlo J, Novakovitch G, Gastaut J A, Maraninchi D, Moatti J P, Blaise D: Clinical and economic comparison of lenograstim-primed blood cells (BC) and bon (BM) allogeneic transplantation *Bone Marrow Transplantation*, 1998, 21, 3: S92-S98.
4. Munzenberger N, Fortanier C, Faucher C, Macquart-Moulin G, Novakovitch G, Maraninchi D, Moatti J P, Blaise D: Psychological aspects of hematopoietic stem cell donation for allogeneic transplantation: how family donors cope with this experience. *Psycho-Oncology*, 1999, 8: 55-62.
5. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis J H, Milpied N, Sutton L, Jouet J P, Attal M, Bordigoni P, Cahn J Y, Boiron J M, Schuller M P, Moatti J P, Michallet M: Randomized trial of Bone Marrow versus Lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation: a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, 18, 3: 537-546.

6. Fortanier C, Kuentz M, Sutton L, Milpied N, Michalet M, Macquart-Moulin G, Faucher C, Le Corroller A G, Moatti J.P, Blaise D : Healthy sibling donors' anxiety and pain during bone marrow or peripheral blood stem cells harvesting for allogeneic transplantation: results of a randomised study.
7. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M. & Cull A. (1993). The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30 : A quality of life instrument for use international in clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376.
8. Hjermstad M., Fossa SD., Bjordal K. & Kaasa S. (1995). Test/retest study of the european organization for research and treatment of cancer core quality of life questionnaire. *Journal of Clinical Oncology*, 13, 1249-1254.
9. King MT. (1996). The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Quality of Life Research*, 5, 555-567.

**QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE  
EORTC QLQ6C30, Version 3**

Initiales du patient :  -  Centre :  N° INCLUSION :

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?				
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
8. Avez-vous le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4





<b>Gastrointestinal – GI haut</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Satiété précoce OU</li> <li>Anorexie OU</li> <li>Nausées &amp; Vomissements</li> </ul>		0 = aucun symptôme 1 = léger, symptômes occasionnels, avec une faible diminution de la consommation alimentaire <u>au cours de la semaine précédente</u> 2 = modéré, symptômes intermittents, avec une diminution modérée de la consommation alimentaire <u>au cours de la semaine précédente</u> 3 = symptômes plus sévères ou persistant pendant la jour, avec une diminution marquée de la consommation alimentaire, <u>presque tous les jours de la semaine précédente</u>		
<b>Gastrointestinal – Œsophagien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dysphagie OU Odynophagie</li> </ul>		0 = aucun symptôme œsophagien 1 = dysphagie occasionnelle ou odynophagie pour les aliments solides ou les comprimés <u>au cours de la semaine précédente</u> 2 = dysphagie intermittente ou odynophagie pour les aliments solides ou les comprimés, mais pas pour les liquides ou les aliments mous <u>au cours de la semaine précédente</u> 3 = dysphagie ou odynophagie pour presque tous les aliments et boissons, <u>presque tous les jours de la semaine précédente</u>		
<b>Gastrointestinal – GI bas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrhée</li> </ul>		0 = aucune selle liquide ou molle <u>au cours de la semaine précédente</u> 1 = selles liquides ou molles occasionnelles, certains jours <u>au cours de la semaine précédente</u> 2 = selles liquides ou molles intermittentes tout au long de la journée, <u>presque tous les jours de la semaine précédente</u> , sans intervention nécessaire pour éviter ou corriger une déplétion volumique 3 = diarrhée volumineuse, <u>presque tous les jours de la semaine précédente</u> , nécessitant une intervention pour éviter ou corriger une déplétion volumique		
<b>Poumons</b> Bronchiolite oblitérante	Explorations fonctionnelles respiratoires avec capacité de diffusion (joindre compte-rendu pour les personnes > 5 ans)	VEMS _____ % de la valeur théorique	DLCO respiration unique (ajustée par rapport à l'hémoglobine) _____ % de la valeur théorique	
<b>Évaluations globales de la GVH par le clinicien:</b>  Selon vous, la GVH chronique de ce patient (cette patiente) est-elle légère, modérée ou sévère ? 0 = aucune 1 = légère 2 = modérée 3 = sévère		Comment situeriez-vous la sévérité de la GVH chronique sur l'échelle suivante : (0 représente les symptômes de GVHc qui ne sont pas du tout sévères et 10 les symptômes de GVHc sont les plus sévères possible) :  0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		
Performances fonctionnelles	Distance totale parcourue en 2 minutes: Nombres de tours ____ X (15 m) + tour partiel final (m) = _____ m parcourus en 2 min	Force de préhension (Grip Strength) (main dominante)		Amplitude du mouvement : - Non effectué - Compte-rendu de kinésithérapie joint
		Essai n° 1 _____ psi	Essai n° 2 _____ psi	

***ANNEXE 6 : Echelle de symptômes de GVH chronique de Lee.*****ÉCHELLE DES SYMPTÔMES DE GVH CHRONIQUE DE LEE**

Veillez entourer un seul chiffre par ligne pour indiquer quels des problèmes suivants vous ont ennuyé(e) au cours du **dernier mois**. Chaque chiffre correspond à une intensité du symptôme :

**1=Pas du tout 2= Légèrement 3=Modérément 4=De façon marquée 5=Extrêmement**

**PEAU :**

1. Couleur anormale de la peau	0	1	2	3	4
2. Éruptions cutanées	0	1	2	3	4
3. Épaississement de la peau	0	1	2	3	4
4 Plaies cutanées	0	1	2	3	4
5. Démangeaisons cutanées	0	1	2	3	4

**YEUX ET BOUCHE:**

6. Yeux secs	0	1	2	3	4
7. Nécessité d'utiliser fréquemment des gouttes oculaires	0	1	2	3	4
8. Difficultés à voir clairement	0	1	2	3	4
9. Nécessité d'éviter certains aliments en raison de la douleur buccale	0	1	2	3	4
10. Ulcérations de la bouche	0	1	2	3	4
11. Alimentation par voie intraveineuse ou sonde gastrique	0	1	2	3	4

**RESPIRATION :**

12. Toux fréquente	0	1	2	3	4
13. Expectorations colorées	0	1	2	3	4
14. Essoufflement à l'effort	0	1	2	3	4
15. Essoufflement au repos	0	1	2	3	4
16. Nécessité d'une oxygénothérapie	0	1	2	3	4

1=Pas du tout 2= Légèrement 3=Modérément 4=De façon marquée 5=Extrêmement

**ALIMENTATION ET DIGESTION :**

17. Difficultés à avaler les aliments solides	0	1	2	3	4
18. Difficultés à avaler les liquides	0	1	2	3	4
19. Vomissements	0	1	2	3	4
20. Perte de poids	0	1	2	3	4

**MUSCLES ET ARTICULATIONS :**

21. Douleurs articulaires et musculaires	0	1	2	3	4
22. Limitation des mouvements articulaires	0	1	2	3	4
23. Crampes musculaires	0	1	2	3	4
24. Faiblesse musculaire	0	1	2	3	4

**ÉNERGIE :**

25. Perte d'énergie	0	1	2	3	4
26. Besoin de dormir plus/de faire des siestes	0	1	2	3	4
27. Fièvres	0	1	2	3	4

**MENTAL ET ÉMOTIONNEL :**

28. Dépression	0	1	2	3	4
29. Anxiété ...	0	1	2	3	4
30. Troubles du sommeil	0	1	2	3	4

**ANNEXE 7 : Publication cGVHD - Comment examiner et suivre une GVHc**

**ANNEXE 8 : Lettre d'information et formulaire de consentement.**

Note d'information pour les participants à la recherche biomédicale intitulée

**Efficacité et tolérance du nilotinib chez les patients atteints d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host, GVH) n'ayant pas répondu à l'imatinib mésilate.**

Promoteur : CHRU de Lille

Investigateur coordonnateur : Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Madame, Monsieur,

**Le présent document décrit l'étude à laquelle il vous est proposé de participer. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de votre participation à cette recherche.**

**1) Pourquoi me propose t-on de participer à cette étude ?**

Vous avez eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en tant que traitement pour votre hémopathie. Suite à cela, vous avez développé une maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) ayant résisté à un ou plusieurs traitements immunosuppresseurs.

**2) Quel est l'objectif de la recherche ?**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une nouvelle classe thérapeutique dans la GVH chronique, il s'agit de médicaments dit « inhibiteurs de la tyrosine kinase, n'appartenant pas à la classe des immunosuppresseurs.

**3) Comment va se dérouler la recherche ?**

La recherche va durer une à deux années pendant lesquelles vous serez suivi.

La première visite consistera à évaluer votre éligibilité à la recherche et à vous expliquer en détail le déroulement de chacune des visites.

A partir de la seconde visite, vous débuterez le premier traitement par l'imatinib mésilate (Glivec®).

Au cours de cette visite, une biopsie cutanée et un prélèvement sanguin de 15 ml seront effectués.

Vous serez ensuite revu après 1 mois, 2 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois et un an de traitement.

A chacune de ces visites, la tolérance au traitement sera évaluée par un examen clinique et une prise de sang.

L'efficacité sera évaluée aux visites à 3 mois et à 6 mois de traitement. Au cours de cette dernière visite, une biopsie cutanée sera effectuée. La réponse sera évaluée et classifiée selon les critères d'évaluations internationaux : Réponse complète, réponse partielle, réponse mineure ou absence de réponse.

En cas de progression de votre GVH chronique à n'importe quel moment, en cas de stabilité de la GVH à 12 semaines du traitement ou à l'apparition d'une intolérance au Glivec®, il vous sera proposé d'arrêter ce médicament et de le remplacer par un autre traitement qui est le nilotinib (Tasigna®).

Vous allez dans ce cas suivre le même schéma de surveillance pendant un an. En plus des examens sanguins et cliniques déjà cités, un dosage du taux de nilotinib sera également contrôlé par prise de sang.

Que ça soit le Glivec® ou le Tasigna®, votre médecin commencera le traitement à une dose faible qu'il augmentera progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée sans dépasser 400 mg/jour de Glivec® et 800 mg/jour de Tasigna®.

**4) Que se passera-t-il à la fin de ma participation à cette recherche ?**

Pour pouvoir réaliser les analyses nécessaires à l'étude, 5 tubes seront prélevés lors des prises de sang réalisés tous les 3 mois. Si votre peau présente des lésions pouvant correspondre à une GVH, des biopsies cutanées seront réalisées avant et après le traitement.

Les éléments biologiques seront conservés au Centre de Ressource Biologique du CHRU de Lille jusqu'à analyse. S'il reste des échantillons sanguins après la réalisation des analyses prévues dans

l'étude, nous vous proposons d'intégrer ces éléments dans une collection déjà existante au CHRU de Lille. Ces échantillons pourront alors être réutilisés pour d'autres tests biologiques, soit en lien avec la présente étude, soit des recherches sur l'immunité de l'allogreffe. Toutefois, vous pouvez exprimer votre opposition cette utilisation ultérieure de vos prélèvements, maintenant ou à tout moment, en adressant une copie de ce document, après avoir coché la case ci-dessous, au Pr Yakoub-Agha (CHRU de LILLE – Hôpital Huriez - Services des Maladies du sang – Rue M. Polonovski 59037 LILLE Cedex)

En cochant cette case, j'exprime mon refus concernant la réutilisation à des fins scientifiques secondaires de mes prélèvements biologiques.

#### **5) Quels sont les bénéfices attendus ?**

Le bénéfice attendu est une rémission de la GVH chronique, qui peut être partielle ou totale. L'obtention d'une réponse va permettre de réduire voire arrêter les médicaments immunosuppresseurs et limiter par conséquent leurs effets secondaires.

#### **6) La recherche comporte-t-elle des risques, des effets indésirables et/ou des contraintes particulières ?**

Tout au long de l'étude, les effets indésirables seront évalués et la posologie du traitement pourra être diminuée en fonction de l'intensité et de la durée.

Les principaux effets indésirables attendus liés au Glivec® (Imatinib) sont des troubles du système sanguin (neutropénie, thrombopénie, anémie), des troubles du métabolisme et de la nutrition, des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), des troubles cutanés (dermatite, eczéma, rash), des troubles musculosquelettiques et des troubles généraux (fatigue, œdème).

Les principaux effets indésirables attendus liés au Tassigna® (Nilotinib), sont des troubles du système cardio-respiratoire (palpitation, dyspnée), des affections hématologiques (neutropénie fébrile, pancytopenie), des vertiges, des affections de la peau (sueurs, eczéma).

#### **7) Existe-t-il des alternatives au traitement/à la prise en charge ?**

Alors que le traitement de première ligne de la GVH chronique est approuvé et admis par tous, il n'y a aucun de consensus concernant le traitement des patients qui résistent à la première ligne (en deuxième ligne et au-delà).

Pour les patients ne répondant pas à une ou plusieurs lignes de traitement, plusieurs traitements et approches thérapeutiques, essentiellement basés sur des traitements immunosuppresseurs, peuvent alors être proposés avec plus au moins de succès et des effets secondaires variables.

#### **8) Quelles sont les conditions de participation à la recherche ?**

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à un régime obligatoire d'Assurance Maladie ou ayant droit d'un assuré social.

Votre participation à cette étude nécessite que nous informions votre médecin traitant, sauf si vous le refusez.

#### **9) Quels sont mes droits en tant que participant à la recherche ?**

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela ne modifie la relation de soin existant avec l'équipe médicale vous prenant en charge.

Vous n'êtes pas obligé de nous donner votre décision tout de suite ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision.

En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison, et sans que cela n'altère la qualité des soins qui vous sont dispensés.

Par ailleurs, vous pourrez obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin.

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant ou tout autre type de données

existantes seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a proposé de participer à cette étude.

Si vous le souhaitez, vous obtiendrez communication des résultats globaux de l'étude par courrier à la fin de celle-ci sur simple demande à l'un des investigateurs.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de votre participation à cette étude.

**10) Le CHRU de Lille est-il autorisé à réaliser ce type de recherche ?**

Oui, en application de la loi, cette étude a été autorisée par l'ANSM, le 21/06/2012; elle a également reçu, le 12/06/2012, un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV organisme officiel et indépendant qui a vocation à protéger la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

En outre, le CHRU de Lille, en sa qualité de promoteur, a souscrit une assurance pour la réalisation de cette étude. (SHAM – n° contrat : 127795)

**11) A qui dois-je m'adresser en cas de questions ou de problèmes ?**

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude en vous adressant au médecin investigateur dans votre centre :

Nom et prénom de l'investigateur \_\_\_\_\_  
Téléphone \_\_\_\_\_

*Nous vous remercions de parapher chaque page de ce document (réalisé en trois exemplaires), afin d'attester que vous l'avez lu et compris. Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, nous vous remercions également de bien vouloir donner votre consentement écrit en signant le formulaire ci-après.*

Formulaire de consentement de participation à une recherche biomédicale

**Efficacité et tolérance du nilotinib chez les patients atteints d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host, GVH) n'ayant pas répondu à l'imatinib mésilate.**

Promoteur : CHRU de Lille  
Investigateur coordonnateur : Professeur Ibrahim YAKOUBAGHA

Je soussigné(e) Mme, Mlle, M. (rayer les mentions inutiles) .....  
accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée  
« Efficacité et tolérance du nilotinib chez les patients atteints d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host, GVH) n'ayant pas répondu à l'imatinib mésilate. »  
dont le CHRU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par le Docteur/Professeur (nom, coordonnées).....

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé(e) et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation à cette étude est libre et que je peux arrêter d'y participer à tout moment en informant préalablement mon médecin.
- J'ai été clairement informé(e) des éléments suivants : But de la Recherche – Méthodologie - Durée de ma participation - Bénéfices attendus - Contraintes- Risques prévisibles.
- J'ai bien compris que pour pouvoir participer à cette recherche, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,
- J'ai bien compris que éléments biologiques seront utilisés pour réaliser les analyses nécessaires à l'étude. J'ai été informé que, si je ne m'y oppose pas, les éléments biologiques restants après analyse seront intégrés dans une collection biologique déjà existante et pour être utilisés pour d'autres analyses. J'ai été informé que je pouvais m'opposer à tout moment à cette utilisation secondaire et les conditions d'opposition m'ont bien été expliquées.
- Si je le souhaite, je serai informé(e) par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la CNIL (loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le promoteur de la recherche.

Fait à ....., le.....

Signature du participant :

Fait à ....., le.....

Signature du médecin investigateur ou du médecin qui le représente (barrer la mention inutile)

*Le présent formulaire ainsi que la note d'information sont réalisés en trois exemplaires, dont un est remis à l'intéressé. Un exemplaire sera conservé par l'investigateur ; le dernier sera conservé par le promoteur en toute confidentialité, conformément à la loi.*

*ANNEXE 9 : Ordonnance spécifique à l'étude.*

**ORDONNANCE**

**NILOTINIB chez des patients avec une GVH chronique après greffe allogénique de CSH et échec de l'IMATINIB**

Protocole : **DUAL-TK1c GVH**

Promoteur : **CHRU Lille**

HOPITAL :

Date : .....

SERVICE :

Lieu de livraison : .....

MEDECIN INVESTIGATEUR:

Nom et prénom du patient : ..... N° du patient : .....

<b>PHASE D'INDUCTION Imatinib (GLIVEC®) comprimés 100 mg :</b>	
<input type="checkbox"/> Semaine 1 et 2 : 100mg/jour (1 gélule /jour) Semaine 3 et 4 : 200mg/jour (2 gélules/jour)	En cas de toxicité : diminution de dose :  <u>Posologie :</u>  .....mg par jour soit .....gélules par jour
<input type="checkbox"/> Semaine 5 et 6 : 300mg/jour (3 gélules/jour) Semaine 7 et 8 : 400mg/jour (4 gélules/jour)	
<input type="checkbox"/> N° de la visite :  ..... mg par jour soit ..... gélules par jour	
<b>PHASE DE RATTRAPAGE Nilotinib (TASIGNA®) gélules à 200mg</b>	
<input type="checkbox"/> Semaine 1 et 2 : 200mg/jour (1 gélule /jour) Semaine 3 et 4 : 400mg/jour (2 gélules/jour)	En cas de toxicité : diminution de dose :  <u>Posologie :</u>  .....mg par jour soit .....gélules par jour
<input type="checkbox"/> Semaine 5 et 6 : 600mg/jour (3 gélules/jour) Semaine 7 et 8 : 800mg/jour (4 gélules/jour)	
<input type="checkbox"/> N° de la visite :  ..... mg par jour soit ..... gélules par jour	

Nom du prescripteur : .....

*Signature :*

**PARTIE RESERVEE A LA PHARMACIE**

Produit délivré :	Quantité	N° de lot	Date de péremption	N° ordonnancier
<b>Imatinib 100mg</b> Boîte de 60 comprimés	.....	.....	.....	.....
<b>Nilotinib 200mg</b> Boîte de 112 gélules	.....	.....	.....	.....

Date de dispensation : .....

Nom de la personne délivrant : .....

*ANNEXE 10 : Modèle de l'étiquetage des traitements.*

<p style="text-align: center;"><b>Etude Double ITK-cGVH</b> <b>N° EudraCT : 2012-000770-36</b></p> <p style="text-align: center;">N° de patient : _____ Initiales du patient :  ____ ____ _ ____ ____  N° de visite : ____ Date de dispensation : __/__/__</p> <p>Ne pas laisser à la portée des enfants <b>Pour recherche biomédicale uniquement.</b></p> <p><b>Promoteur : CHRU de Lille</b> 1, Avenue Oscar Lambret - 59037 LILLE Cedex Tel : 03.20.44.41.45 - Fax : 03.20.44.57.11 <b>Investigateur : Pr. Yakoub-Agha</b></p> <p><b>PR : XXXXXXXX</b></p>
---

PR : packaging référence

XXXXXXXX variant selon la numérotation fournie par LC<sup>2</sup>.

*ANNEXE 11 : Charte de fonctionnement du Comité de Surveillance Indépendant.*

## COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT

### Charte de fonctionnement

#### I- DEFINITION

---

##### Définition d'un comité de surveillance indépendant (CSI) :

Groupe **d'experts**, externes à l'étude = **indépendants du promoteur et des investigateurs**, qui évaluera l'ensemble des données de l'essai avec comme principal objectif l'évaluation de la sécurité des sujets y participant et ceux à venir, mais également s'assurera du bon déroulement de l'essai, du respect de sa validité scientifique et de son efficacité.

Le comité de surveillance indépendant est un comité **consultatif**, il émet des **recommandations** au promoteur (et au coordonnateur ou investigateur principal de l'étude) sur la sécurité d'un essai clinique. Il revient au promoteur de décider ou non de l'exécution des recommandations émises.

#### II- MISSIONS DU COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT

---

Les rôles du CSI sont :

- ⇒ la surveillance de la sécurité des patients,
- ⇒ la surveillance de l'efficacité du traitement ou de la prise en charge à l'étude,
- ⇒ la surveillance de la conduite de l'étude,
- ⇒ la prise en compte des données extérieures.

Le CSI s'engage à :

- analyser les données de l'étude en émettant un avis sur le rapport bénéfice/risque de l'essai et proposer les mesures correspondantes : poursuite de l'essai, besoin d'analyses complémentaires, modifications du protocole, suspension ou arrêt de l'étude,
- rédiger un compte-rendu **écrit** à l'issue de chaque réunion du comité de surveillance, comprenant les recommandations émises, et le transmettre au promoteur (ARC référent et cellule vigilance),
- en cas d'essai en insu, maintenir l'insu pour le promoteur et les personnes responsables de l'analyse des données ou de l'interprétation des résultats finaux de l'essai, sauf spécificité contraire prévue dans le protocole.

### III- COMPOSITION

---

Le choix des membres du CSI est fait de **façon collégiale** par le coordonnateur /investigateur principal et le promoteur. Ils sont nommés et mandatés par le promoteur pour la durée de l'étude. Ils s'engagent sur leur participation comme sur le respect de la confidentialité des données.

Les membres du comité de surveillance doivent être indépendants de l'étude (par exemple, ne peuvent pas faire partie des investigateurs, des attachés de recherche clinique, des techniciens impliqués dans l'étude, ...) , et sont indépendants du promoteur (dans l'élaboration, le déroulement et l'analyse de l'étude).

Le promoteur ne doit avoir aucune possibilité d'influence sur les membres du CSI.

Les membres du CSI ne doivent avoir aucun intérêt de nature financière ou personnelle dans les résultats de l'étude ni dans les publications en découlant.

Le comité de surveillance se doit d'être multidisciplinaire et dans l'idéal comprend à la fois des experts cliniciens dans le ou les domaines concernés afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'essai, mais également des experts en biostatistiques, selon leur expertise scientifique dans le domaine concerné, leur expérience en recherche clinique, et l'absence ou le moins de conflit d'intérêt possible.

Le nombre de membres sera au préalable défini **avec un minimum de 3 membres et un maximum de 10 personnes**.

Remarque : un nombre impair de participants est recommandé pour assurer les décisions et/ou votes.

**Compétences optimales requises :**

- méthodologique et /ou statistique « reconnues »,
- clinique et/ou biologique dans la pathologie à l'étude,
- pharmacologique, (ou biotechnologique) en terme de fabrication, mise en œuvre, cinétique, mode d'action et de sécurité de la classe ou du produit concerné.

**L'accord de chaque membre du CSI doit impérativement être obtenu avant nomination.**

***Si démission*** : remplacement avec aval du promoteur et de l'investigateur coordonnateur/principal.

## IV- FONCTIONNEMENT

---

### 1) *Mise en place et modalités de fonctionnement*

L'organisation du CSI doit, **avant le démarrage effectif de l'essai** (date de la première inclusion dans l'étude), être formalisée par des procédures écrites et notifiée dans le protocole de recherche, ainsi que le rythme et le format des réunions (en interne, en ouvert ou non, ...) (cf. document type en annexe)

Les membres du CSI sont informés du début effectif de l'étude et reçoivent la version définitive du protocole.

#### ***Ensemble des documents obligatoires à transmettre au CSI :***

- Chaque version modifiée du protocole,
- Les rapports annuels de sécurité,
- Les effets indésirables graves inattendus,
- Tout effet ou évènement indésirable grave (*si prévu dans le protocole ou si difficulté particulière d'analyse*).

S'il le juge nécessaire, le comité de surveillance peut avoir accès aux données après levée de l'insu.

### 2) *Organisation des réunions*

Une première réunion du comité de surveillance doit, dans la mesure du possible, être organisée avant la première inclusion dans l'étude.

Lors de la première réunion, le président est à désigner, le fonctionnement du CSI est à organiser par procédures écrites (cf. doc type) et le rythme des réunions fixé (calendrier prévisionnel).

La fréquence des différentes réunions du CSI est déterminée en fonction de l'essai et essentiellement selon le risque de survenue d'évènements.

Remarque : des réunions exceptionnelles, non prévues initialement, peuvent se révéler nécessaires pour tout problème de sécurité survenant en cours d'étude.

Les réunions de ce comité sont confidentielles et ont lieu sans la présence du promoteur (ou de son représentant) et de l'investigateur.

Néanmoins, il peut y avoir des échanges avant et/ou après pour compléments d'informations à la demande du CSI.

Les réunions peuvent se faire sur site ou par visioconférence ou par téléphone.

La participation aux réunions est obligatoire, néanmoins il est possible de se représenter entre membres mais l'opinion personnelle préalable est alors requise par écrit.

**NB : l'ARC promotion référent du projet et/ou le vigilant représentant du promoteur n'ont qu'un rôle informatif et logistique ; ils assurent le transfert des informations vers les membres du CSI, organisent les réunions mais ne participent ni aux débats ni aux votes.**

## V- AVIS DU CSI

---

A l'issue de chaque réunion du comité de surveillance, un compte rendu écrit doit être rédigé et transmis au promoteur comprenant les recommandations émises.

Il émet des recommandations concernant la poursuite de l'étude, ou des modifications, ou suspension ou arrêt de l'essai.

C'est ensuite au promoteur de décider ou non de l'exécution des recommandations émises.

*ANNEXE 12 : Procédure d'organisation du Comité de Surveillance Indépendant.*

**PROCEDURE D'ORGANISATION DU COMITE DE SURVEILLANCE  
INDEPENDANT**

Promoteur : CHRU de Lille

Titre de l'étude :

Efficacité et sécurité d'emploi du Nilotinib chez les patients atteints d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host, GVH) n'ayant pas répondu à l'imatinib mésilate.

Investigateur coordonnateur : Pr. YAKOUB-AGHA Ibrahim

N° Protocole : 2009-18

Date du document : 16.04.2012

**1) Composition du comité de surveillance**

Président : Pr. Olivier HERMINE  
Hôpital Necker – 149, Rue de Sèvres – 75743 PARIS Cedex 15  
Service d'Hématologie adulte – Services des Maladies  
infectieuses et Tropicales.  
Téléphone : 01 44 49 53 06  
Fax : 01 44 49 52 80  
Email : ohermine@gmail.com  
Fonction : PU-PH

Membre A : Pr. Thierry Lamy De La Chapelle  
Hôpital Pontchaillou – CHU de Rennes  
2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES  
Service d'hématologie Clinique  
Téléphone : 02 99 28 42 91  
Fax : 02 99 28 41 61  
Email : thierry.lamy-de-la-chapelle@univ-rennes1.fr  
Fonction : PU-PH

Membre B : Pr. Christian BERTHOU  
Hôpital MORVAN – CHU de Brest  
2, Avenir Foch 29609 BREST  
Service d'Hématologie  
Téléphone : 02.98.22.34.04  
Fax : 02.98.22.33.95  
Email : christianberthou@wanadoo.fr  
Fonction : PU-PH

Listing des conflits d'intérêt éventuels : NA

## **2) Rôles du comité de surveillance**

- ⇒ la surveillance de la sécurité des patients
- ⇒ la surveillance de l'efficacité du traitement ou de la prise en charge à l'étude
- ⇒ la surveillance de la conduite de l'étude
- ⇒ la prise en compte des données extérieures
- ⇒ statuer sur les résultats de l'analyse intermédiaires

Le CSI s'engage à :

- analyser les données de l'étude en émettant un avis sur le rapport bénéfice/risque de l'essai et proposer les mesures correspondantes : poursuite de l'essai, besoin d'analyses complémentaires, modifications du protocole, suspension ou arrêt de l'étude
- rédiger un compte-rendu **écrit** à l'issue de chaque réunion du comité de surveillance, comprenant les recommandations émises, et le transmettre au promoteur (ARC référent et cellule vigilance)

## **3) Organisation des réunions du comité de surveillance**

### *3.1 Calendrier prévisionnel*

Le comité de surveillance se réunira :

- sur demande en cas de survenue de suspicion d'effets indésirables graves et inattendus,
- pour l'analyse intermédiaire prévue par le protocole de l'étude,
- une fois par an pour analyser les données de sécurité de l'étude.

### *3.2 Documentation requise*

- Dernière version du protocole en cours
- Document de référence (Brochure Investigateur, RCP, Notice d'utilisation,...)
- Liste des Evénements Indésirables Graves

### 3.3 *Ordre du jour*

L'ordre du jour sera défini 15 jours avant chaque réunion :

- Liste des présents,
- Point sur la version du protocole en cours
- État des inclusions
- Bilan des monitorings (déviations...)
- Analyse des données statistiques disponibles
- Analyse des Evénements Indésirables Graves/des Effets Indésirables Graves, des Effets Indésirables non graves si possible
- Analyse du Rapport Annuel de Sécurité
- Informations complémentaires (alertes, bibliographie, autres études,...)
- Conclusion, vote si nécessaire et avis sur l'avenir du protocole

### 3.4 *Conclusion et avis*

Modalités de décisions : par vote à la majorité relative (voix du président : simple).

A l'issue de chaque réunion du comité de surveillance, un compte rendu écrit sera rédigé et transmis au promoteur comprenant les recommandations émises.

Ce compte-rendu sera transmis par courrier sous 8 jours aux personnes suivantes :

- Investigateur coordonnateur : Pr. Yakoub-Agha Ibrahim  
CHRU de LILLE, Hôpital Huriez – Service des Maladies du sang  
Rue M. Polonovski 59037 LILLE Cedex
- Promoteur/ARC : Mme Daphnée SORET  
Fédération de Recherche Clinique – CHRU de LILLE  
Bâtiments USN B 59037 LILLE Cedex
- Cellule Pharmacovigilance : Mr OUK Thavarak  
Fédération de Recherche Clinique – CHRU de LILLE  
Bâtiments USN B 59037 LILLE Cedex