

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 (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention (cf. Posologie et Mode d'administration pour l'utilisation chez l'enfant).
- des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique (cf. Posologie et Mode d'administration pour l'utilisation chez l'enfant).
- des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- des patients adultes atteints de LAL Ph+ 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 α .

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

Glivec est également indiqué dans le traitement

- des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
- des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable 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+, 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 et les DFSP. 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 gastrointestinales. 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 > $100 \times 10^9/l$.

Coût de traitement journalier : 85,25 € (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 ≥ 15 % mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que blastes < 30 %), basophiles dans le sang ≥ 20 %, plaquettes < $100 \times 10^9/l$ indépendamment du traitement.

Coût de traitement journalier : 128,17 € (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 ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.

Coût de traitement journalier : 128,17 € (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 : : 85,25 à 170,50 € - 1 comp à 400 mg à 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 : 128,17 à 170,50 € - 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^2). La dose journalière recommandée chez l'enfant est de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ jusqu'à $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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.

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 diagnostiquées 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.

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.

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.

Posologie dans les GIST

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

Coût de traitement journalier : 85,25 € (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 : : 85,25 à 170,50 € (1 comp à 400 mg à 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg ou à 2 comp à 400 mg).

Il n'y a pas actuellement de données disponibles permettant de recommander une dose spécifique en fonction de la résection gastro-intestinale antérieure chez des patients atteints de GIST. La majorité des patients (98 %) inclus dans l'étude clinique avaient eu une résection auparavant (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Pour tous les patients de l'étude, la première administration de Glivec a eu lieu au moins deux semaines après la résection ; toutefois on ne peut pas faire d'autre recommandation supplémentaire sur la base de cette étude.

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.

Posologie dans le DFSP

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

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/m²/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 thrombocytopénie

SHE/LCE (dose initiale de 100 mg)	PN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et plaquettes ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. 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 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et plaquettes ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est à dire avant l'effet indésirable sévère). 3. En cas de récurrence de PN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /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 ²)	PN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et plaquettes ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est à dire avant l'effet indésirable sévère). 3. En cas de récurrence de PN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose de 260 mg/m ² .
LMC en phase accélérée ou crise	^a PN < 0,5 x 10 ⁹ /l et/ou	1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie

blastique et LAL Ph+ (dose initiale 600 mg)	plaquettes < $10 \times 10^9/l$	médullaire). 2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec à 400 mg. 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 300 mg. 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec jusqu'à ce que $PN \geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$, puis reprendre le traitement à 300 mg.
LMC en phase accélérée ou en crise blastique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m^2)	^a PN < $0,5 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes < $10 \times 10^9/l$	1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec à 260 mg/m^2 . 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 200 mg/m^2 . 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec jusqu'à ce que $PN \geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$, puis reprendre le traitement à 200 mg/m^2 .
DFSP (à la dose de 800 mg)	PN < $1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes < $50 \times 10^9/l$	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que $PN \geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reprendre le traitement par Glivec à la dose de 600 mg. 3. En cas de récurrence de $PN < 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes < $50 \times 10^9/l$, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose réduite de 400 mg.
PN = Polynucléaires Neutrophiles ^a survenant 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 particulières 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.

Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses chez des patients atteints de LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a pu être observée. La surveillance étroite de la fonction hépatique devra être prise en compte 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 des 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 dans les GIST, 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.

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).

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

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 C_{max} 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, *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 C_{max} et de l'ASC₍₀₋₂₄₎ d'au moins 54 % et 74 %, par rapport à leurs valeurs respectives sans traitement par rifampicine. 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 C_{max} 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'exposition systémique aux substrats du CYP2D6 est donc potentiellement augmentée lorsque Glivec est co-administré. Par précaution, en l'absence d'étude clinique, la prudence est donc recommandée.

In vitro, Glivec inhibe l'O-glycuroconjugaison du paracétamol ($K_i = 58,5 \mu\text{mol/l}$ aux doses thérapeutiques).

La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de Glivec et de paracétamol, en particulier, avec de fortes doses 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 lévityroxine (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.

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

Chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. Par précaution, en l'absence de données cliniques, les femmes traitées par Glivec ne devraient 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 GIST, 7 (5 %) patients ont présenté des saignements de grade 3 / 4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria) : saignements gastro-intestinaux (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 particulières 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 : ils sont classés par organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100, ≤1/10), peu fréquent (>1/1000, ≤1/100), rare ≤1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>	<u>Indéterminé</u> <u>e</u>
<u>Infections et infestations</u>			Septicémie, pneumonie, herpès simplex, zona, infection des voies respiratoires supérieures, gastroentérites		
<u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (ex kystes et polypes)</u>				Hémorragie tumorale, nécrose tumorale	
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	Neutropénie, thrombopénie, anémie	Neutropénie fébrile,	Pancytopénie, dépression médullaire		
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>		Anorexie	Déshydratation, hyperuricémie, hypokaliémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, goutte, hypophosphatémie	Hyperkaliémie, hyponatrémie	
<u>Affections psychiatriques</u>			Dépression, anxiété, diminution de la libido	Confusion	
<u>Affections du système nerveux</u>	Céphalées	Sensations vertigineuses, troubles du goût, paresthésies, insomnie	Hémorragie cérébrale, syncope, neuropathie périphérique, hypoesthésie, somnolence, migraine, troubles de la mémoire	Œdème cérébral, hypertension intracrânienne, convulsions	
<u>Affections oculaires</u>		Conjonctivite, sécrétions lacrymales augmentées, vue trouble	Irritation oculaire, hémorragie conjonctivale, yeux secs, œdème orbitaire	Œdème maculaire, œdème papillaire, hémorragie rétinienne, hémorragie du vitré, glaucome	

<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>			Vertiges, acouphènes		
<u>Affections cardiaques</u>			Insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire, tachycardie	Epanchement péricardique, péricardite, tamponnade	
<u>Affections vasculaires</u>			Hématome, hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, extrémités froides	Thrombose, embolie	Choc anaphylactique
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Epistaxis, dyspnée	Epanchement pleural, toux, douleur pharyngolaryngée, insuffisance respiratoire aiguë (1)	Fibrose pulmonaire, pneumonie interstitielle	
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsies, douleur abdominale	Ballonnements, flatulences, constipation, reflux gastro-oesophagien, mucite	Hémorragie gastro-intestinale, méléna, ascite, ulcère gastrique, gastrite, éructation, sécheresse de la bouche, pancréatite	Colite, diverticulite, ileus, obstruction intestinale, perforation gastro-intestinale (2)	
<u>Affections hépatobiliaires</u>		élévation des enzymes hépatiques	Ictère, hépatite hyperbilirubinémie	Insuffisance hépatique, nécrose hépatique (3)	
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash	Œdème de la face, œdème des paupières, prurit, érythème, peau sèche, alopecie, sueurs nocturnes	Pétéchies, contusion, hypersudation, urticaire, ongles cassants, réaction de photosensibilité, purpura, hypotrichose, chéilite, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, psoriasis, dermatite exfoliative, éruption bulleuse	Angioœdème, éruption vésiculaire, syndrome de Stevens-Johnson, dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)	
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Spasmes et crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques	Gonflement des articulations	Sciatique, raideur articulaire et musculaire	Ostéonécrose aseptique, principalement au niveau de la tête fémorale	

	incluant les arthralgies				
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>			Insuffisance rénale, douleur rénale, pollakiurie, hématurie		
<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>			Gynécomastie, gonflement des seins, œdème du scrotum, ménorragie, douleur des mamelons, troubles sexuels		
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Rétention hydrique et œdème, fatigue	Pyrexie, faiblesse, raideur	Malaise, hémorragie	Anasarque	
<u>Investigations</u>		Prise de poids	Augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, perte de poids, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lacticodehydrogénase		

(1) 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.

(2) des cas mortels de perforations gastro-intestinales ont été rapportés.

(3) des cas mortels de nécrose hépatique ont été rapportés.

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 ≥ 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 thrombocytopenies et des anémies. Elles surviennent principalement dans les premiers mois de traitement.

Chez les patients atteints de GIST, 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 cytolytique 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 de l'utilisation de doses supérieures à 800 mg est limitée. Des cas isolés de surdosage avec Glivec ont été rapportés.

Un patient en crise blastique myéloïde ayant pris, par inadvertance, Glivec à la dose de 1200 mg pendant 6 jours a présenté une élévation de la créatininémie de grade 1, une ascite, une élévation des transaminases hépatiques de grade 2 et une élévation de la bilirubine de grade 3. Le traitement a été interrompu temporairement et toutes les anomalies se sont normalisées en 1 semaine. Le traitement a pu être repris à la dose de 400 mg sans récurrence des problèmes. Un autre patient a développé des crampes musculaires sévères après avoir pris Glivec à la dose de 1600 mg par jour pendant 6 jours. A la suite de l'interruption du traitement, une résolution complète des crampes musculaires a été obtenue et le traitement a pu être repris.

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 : L01XX28

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 MUl/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, 1106 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. Cinq ans après l'inclusion du dernier patient, la durée médiane de traitement en première ligne était respectivement de 60 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 45 mois. Au total, chez les patients recevant Glivec en première ligne, la dose moyenne quotidienne dispensée était de 389 \pm 71 mg. Le suivi médian de tous les patients était respectivement de 31 et 30 mois dans les groupes traités par Glivec et par l'IFN. 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 1 présente les données relatives aux types de réponses.

Tableau 1 Réponses observées dans l'étude portant sur les LMC de diagnostic récent (données à 60 mois)

(Meilleurs taux de réponse)	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
Réponse hématologique		
Taux de RHC n (%) [95% IC]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Réponse cytogénétique		
Réponse majeure n (%) [95% IC]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
RCy complète n (%)	454 (82,1%)*	64 (11,6%)*

RCy partielle n (%)	36 (6,5%)	65 (11,8%)
Réponse moléculaire		
Réponse majeure à 12 mois (%)	40%*	2%*
Réponse majeure à 24 mois (%)	54%	NA**
* p<0,001, Fischer's exact test		
** données insuffisantes, prélèvements disponibles chez deux patients seulement		
Critères de réponse hématologique (toutes les réponses devaient être confirmées après ≥ 4 semaines) :		
Leucocytes < 10 x 10 ⁹ /l, plaquettes < 450 x 10 ⁹ /l, myélocytes+métamyélocytes < 5% dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, basophiles < 20%, aucun envahissement extramédullaire.		
Critères de réponse cytogénétique : 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.		
Critères de réponse moléculaire majeure : 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 60 mois respectivement comme suit : RHC de 96,4% à 98,4% et RCyC de 69,5% à 86,7%.

Dans les 5 ans de suivi, 86 (15,6%) progressions ont été observées dans le bras traité par Glivec : 35 (6,3%) étaient des progressions vers une phase accélérée ou une crise blastique, 28 (5,1%) étaient une perte de la réponse cytogénétique majeure, 14 (2,5%) étaient une perte de la réponse hématologique complète ou une augmentation du taux de leucocytes et 9 (1,6%) étaient des décès non liés à la LMC. Par opposition, dans le bras traité par l'IFN+Ara-C 155 (28%) événements ont été observés dont 128 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 60 mois est significativement plus élevé dans le bras avec Glivec par rapport au bras IFN (92,9% versus 86,2%, 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 60 mois était de 83,2% avec Glivec, contre 64,1% 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 57 (10,3%) et 73 (13,2%) décès rapportés respectivement dans les groupes Glivec et IFN+Ara-C. A 60 mois, le taux de survie globale estimé est, de 89,4% (86, 92) et 85,6% (82, 89) dans les groupes randomisés traités par Glivec ou IFN+Ara-C (p=0,049, 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 97% (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 60 mois (p<0,001 globale, p=0,20 entre RCy complète et RCy partielle).

Chez les patients présentant une RCy complète et une réduction d'au moins 3 log du taux de transcrit Bcr-Abl à 12 mois la probabilité de maintenir l'absence de progression vers la phase accélérée/crise blastique était de 100% à 60 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 $\geq 25 \times 10^6$ UI/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 2). 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 2). 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 2 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 ←	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31%(25,2–36,8)
Réponse complète hématologique (RCH)	95%	42%	8%
Absence de signe de leucémie (ASL)	Sans objet	12%	5%
Retour à la phase chronique (RPC)	Sans objet	17%	18%
Réponse cytogénétique majeure ↑	65% (61,2–69,5)	28%(22,0–33,9)	15%(11,2–20,4)
Complète (Confirmée →)([IC 95 %]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Partielle	12%	7%	8%
← Critères de réponse hématologique (toutes les réponses étaient à confirmer après ≥ 4 semaines)			
RCH Etude 0110 [GB < 10 x10 ⁹ /l, plaquettes < 450 x10 ⁹ /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 ⁹ /l, plaquettes ≥ 100 x10 ⁹ /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 ⁹ /l et plaquettes ≥ 20 x10 ⁹ /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).			
MO = moelle osseuse, SP = sang périphérique.			
↑ Critères de réponse cytogénétique :			
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/m²/jour (n=5), 340 mg/m²/jour (n=9), 440 mg/m²/jour (n=7) et 570 mg/m²/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/m²/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.

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 3) 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 avait 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 3) 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 contrôles (survie sans maladie p<0,001 ; survie globale p<0,0001) dans les deux études (AJP01 et AUS01).

Tableau 3 Schéma des chimiothérapies utilisées en association avec l'imatinib

Etude ADE10	
Pré-phase	DEX 10 mg/m ² oral, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m ² i.v., jours 3, 4, 5 ; MTX 12 mg intrathecal, jour 1
Traitement d'induction (remission)	DEX 10 mg/m ² oral, jours 6 et 7, 13 à 16 ; VCR 1 mg i.v., jours 7, 14 ; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), jours 7, 8, 14, 15 ; CP 500 mg/m ² i.v.(1 h) jour 1 ; Ara-C 60 mg/m ² i.v., jours 22 à 25, 29 à 32
Traitement de consolidation I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), jours 1, 15 ; 6-MP 25 mg/m ² oral, jours 1 à 20
Traitement de consolidation II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jours 1 à 5 ; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), jours 1 à 5
Etude AAU02	
Traitement d'induction (LAL Ph+ de novo)	Daunorubicine 30 mg/m ² 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 ² i.v., jours 1, 8 ; prédnisone 60 mg/m ² oral, jours 1 à 7, 15 à 21 ; IDA 9 mg/m ² oral, jours 1 à 28 ; MTX 15 mg intrathecal, jours 1, 8, 15, 22 ; Ara-C 40 mg intrathecal, jours 1, 8, 15, 22 ; methylprédnisolone 40 mg intrathecal, jours 1, 8, 15, 22
Consolidation (LAL Ph+ de novo)	Ara-C 1 g/m ² toutes les 12 h i.v.(en 3 h), jours 1 à 4 ; mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. jours 3 à 5 ; MTX 15 mg intrathecal, jour 1 ;

methylprédnisolone 40 mg intrathecal, jour 1	
Etude ADE04	
Pré-phase	DEX 10 mg/m ² oral, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m ² i.v., jours 3 à 5 ; MTX 15 mg intrathecal, jour 1
Traitement d'induction I	DEX 10 mg/m ² oral, jours 1 à 5 ; VCR 2 mg i.v., jours 6, 13, 20 ; daunorubicine 45 mg/m ² i.v., jours 6 à 7, 13-14
Traitement d'induction II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), jours 26, 46 ; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jours 28 à 31, 35 à 38, 42 à 45 ; 6-MP 60 mg/m ² oral, jours 26 à 46
Traitement de consolidation	DEX 10 mg/m ² oral, jours 1 à 5 ; vindésine 3 mg/m ² i.v., jour 1 ; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), jour 1 ; étoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) jours 4 à 5 ; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (en 3 h, toutes les 12 h), jour 5
Etude AJP01	
Traitement d'induction	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), jour 1 ; daunorubicine 60 mg/m ² i.v. (1 h), jours 1 à 3 ; vincristine 1,3 mg/m ² i.v., jours 1, 8, 15, 21 ; prédnisolone 60 mg/m ² /jour oral
Traitement de consolidation	de régime de chimiothérapie en alternance : chimiothérapie à hautes doses de MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jour 1, et Ara-C 2 g/m ² i.v. (toutes les 12 h), jours 2 et 3, pour 4 cycles
Traitement d'entretien	VCR 1,3 g/m ² i.v., jour 1 ; prédnisolone 60 mg/m ² oral, jours 1 à 5
Etude AUS01	
Traitement d'induction et de consolidation	Protocole Hyper-CVAD : CP 300 mg/m ² 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/m ² i.v. (24 h), jour 4 ; DEX 40 mg/m ² jours 1 à 4 et 11 à 14, en alternance avec MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jour 1, Ara-C 1 g/m ² 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 évaluable 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 évaluable. 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-PDGFR α a été identifiée chez 61 des 117 patients. Quatre autres patients atteints de SHE rapportés dans 3 publications étaient FIP1L1-PDGFR α positifs. Les 65 patients avec la protéine de fusion FIP1L1-PDGFR α 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 groupe d'organe cardiaque, nerveux, cutané/sous-cutané, respiratoire/thoracique/médiastinal, musculosquelettique/tissu conjonctif/vasculaire, gastro-intestinal.

Etudes cliniques dans les GIST

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 4.

Tableau 4 Meilleure réponse tumorale dans l'essai STIB2222 (GIST)

	Toutes les doses (n = 147)
	400 mg (n = 73)
	600 mg (n = 74)
Meilleure réponse	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.

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 considéré 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/m²/j, augmenté par la suite à 520 mg/m²/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.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'à cause de la rareté de ces maladies il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être fournie, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

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'imatinib est de 98 %. Il existe une forte variabilité inter-patient de l'ASC de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (diminution de 11 % de la C_{max} et prolongation de 1,5 h de t_{max}), 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'imatinib 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'imatinib. L'ASC plasmatique de ce métabolite n'atteint que 16% de l'ASC de l'imatinib. L'affinité pour les protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est similaire à celle de la molécule mère.

L'imatinib 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'imatinib. 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'imatinib pouvant être cliniquement significative.

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

Élimination

Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au ¹⁴C, 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'imatinib 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'imatinib 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'imatinib. Des valeurs diminuées de l'albumine étaient associées à une diminution de la clairance (Cl/f) et les valeurs plus élevées du taux de globules blancs étaient associées à une réduction de la Cl/f. 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'imatinib 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'imatinib.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Comme chez l'adulte, l'imatinib 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/m²/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/m²/jour a révélé une accumulation de 1,7 fois après des prises uniques quotidiennes itératives.

Altération des fonctions organiques

L'imatinib 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'imatinib est fortement lié. La clairance de l'imatinib 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'imatinib (cf. Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

Bien que l'analyse des résultats pharmacocinétiques ait montré une variabilité interindividuelle considérable, l'exposition moyenne à l'imatinib 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 particulières d'emploi et Effets indésirables).

Données de sécurité précliniques

Le profil de tolérance préclinique de l'imatinib 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 hépatocellulaire, 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 l'urée sanguine (BUN) et de la créatinine 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 14-15^{ème} 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 non toxique 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

Durée de conservation

3 ans

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 à prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservés aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues.

EU/1/01/198/008 (2003, révisée 2006) : 60 comprimés pelliculés dosés à 100 mg ;

CIP : 362 247.5. Prix : 1287,55 €.

EU/1/01/198/010 (2003, révisée 2006) : 30 comprimés pelliculés dosés à 400 mg ;

CIP : 362 249.8. Prix : 2 557,53 €.

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

Non inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics à la date du 11 octobre 2006 dans les indications suivantes :

- Traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- Traitement des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
- Traitement des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- Traitement 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 α .
- Traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

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

« 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. »