

Santé Canada affiche des alertes d'innocuité, des avis de santé publique, des communiqués de presse et d'autres avis provenant des laboratoires pharmaceutiques, à l'intention des professionnels de la santé, des consommateurs et des autres parties intéressées. Bien que Santé Canada autorise les produits thérapeutiques, celle-ci n'endosse ni le produit ni le fabricant. Toute question au sujet de l'information sur le produit doit être adressée à votre professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de Novartis Pharma Canada inc.
Veuillez communiquer avec Novartis pour obtenir une copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

**AUTORISATION DE COMMERCIALISATION AVEC CONDITIONS
DE P^rTASIGNA* (nilotinib), GÉLULES DOSÉES À 150 MG DANS LE TRAITEMENT DE LA
LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC) EN PHASE CHRONIQUE
NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉE CHEZ LES PATIENTS ADULTES PORTEURS
DU CHROMOSOME PHILADELPHIE
AVIS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**



Le 9 juin 2011

Avis aux professionnels de la santé,

Novartis Pharma Canada inc. est heureuse d'annoncer que Santé Canada a émis un avis de conformité, en vertu de sa politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C), pour l'utilisation de TASIGNA* (gélules de nilotinib), offert sous forme de gélules dosées à 150 mg, dans le traitement par voie orale de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique nouvellement diagnostiquée chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie.

Conformément à sa politique sur les AC-C, Santé Canada a émis une autorisation de commercialisation conditionnelle pour TASIGNA*, compte tenu des données d'efficacité et d'innocuité prometteuses de TASIGNA* chez les patients adultes atteints de cette maladie grave, et de la nécessité de confirmer ses bienfaits par un suivi à plus long terme.

Cet AC-C s'appuie sur les résultats intérimaires de l'analyse des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) (paramètre principal) observés à 12 mois au cours d'une étude de phase III A2303 (ENESTnd), multicentrique et ouverte. L'étude est encore en cours. La RMM était définie comme l'obtention d'un rapport Bcr-Abl/Abl inférieur ou égal à 0,1 %, calculé à l'aide de l'échelle internationale et mesuré en temps réel par la méthode quantitative de réaction en chaîne par polymérase (qRT-PCR), ce qui correspond à une diminution d'au moins 3 logarithmes de la quantité de transcrits Bcr-Abl par rapport aux valeurs initiales normalisées.

L'étude A2303 a été conçue pour déterminer si le traitement par TASIGNA* 2 fois par jour à 300 mg (n=282) et à 400 mg (n=281) de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée chez les patients porteurs du chromosome Philadelphie et n'ayant jamais reçu de traitement contre la LMC démontrerait une efficacité supérieure comparativement au traitement par imatinib à 400 mg 1 fois par jour (n= 283). Lors de cette étude, les patients ont été randomisés dans un ratio 1 :1 :1. La réponse cytogénétique complète (RCC) au 12^e mois et l'évolution de la maladie vers la phase d'accélération ou la crise blastique durant le traitement étaient évalués

comme paramètre secondaires.

L'efficacité de TASIGNA* a été démontrée en se basant sur huit cent quarante-six patients recrutés. Les caractéristiques de départ étaient comparables dans les 3 groupes. L'ensemble des patients avait reçu 12 mois de traitement (ou abandonné prématurément le traitement). La durée médiane du traitement s'établissait à un peu plus de 18 mois dans les 3 groupes de traitement. Dans chacun de ces groupes, plus de 80 % des patients avaient reçu le traitement durant plus de 12 mois.

Résultats de l'étude :

RMM (paramètre principal d'évaluation):

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité, soit le taux de RMM à 12 mois, était significativement supérieur sur le plan statistique dans le bras nilotinib à 300 mg 2 fois par jour comparativement au taux observé dans le bras imatinib à 400 mg 1 fois par jour (44,3 % vs 22,3 %, $p < 0,0001$). Le taux de RMM à 12 mois était également significativement plus élevé sur le plan statistique dans le bras nilotinib à 400 mg 2 fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg 1 fois par jour (42,7 % vs 22,3 %, $p < 0,0001$).

RCC (paramètre secondaire d'évaluation):

La RCC était définie comme la disparition des cellules médullaires à la métaphase porteuses du chromosome Philadelphie, fondée sur l'évaluation d'au moins 20 métaphases.

Le taux de RCC au 12^e mois (incluant les patients qui avaient montré une RCC avant ou à l'évaluation du 12^e mois parmi les patients ayant répondu au traitement) était statistiquement plus élevé pour les 2 bras: le bras nilotinib à 300 mg 2 fois par jour comparativement au taux observé dans le bras imatinib à 400 mg 1 fois par jour (80,1% vs. 65,0%, $p < 0,0001$) et le bras nilotinib à 400 mg 2 fois par jour comparativement au taux observé dans le bras imatinib à 400 mg 1 fois par jour (77,9% vs. 65,0%, $p = 0,0005$).

Évolution de la maladie vers la phase d'accélération ou la crise blastique durant le traitement (Paramètre secondaire d'évaluation):

Dans l'ensemble, 15 patients ont présenté une évolution de la maladie vers la phase d'accélération ou la crise blastique avant la date butoir (2 patients dans le bras nilotinib à 300 mg 2 fois par jour, 1 patient dans le bras nilotinib à 400 mg 2 fois par jour et 12 patients dans le bras imatinib à 400 mg 1 fois par jour). Aucun des patients ayant vu sa maladie évoluer n'avait présenté de RMM. Cependant, 4 patients (tous du bras imatinib) avaient montré une RCC. Les taux estimés de patients dont la maladie n'a pas évolué vers la phase d'accélération ou la crise blastique à 18 mois s'établissaient à 99,3 %, à 99,6 % et à 95,4 %. On a relevé une diminution significative sur le plan statistique de l'évolution vers la phase d'accélération ou la crise blastique dans le bras nilotinib à 300 mg 2 fois par jour vs. le bras imatinib ($p = 0,0062$) ainsi que dans le bras nilotinib à 400 mg 2 fois par jour vs. le bras imatinib ($p = 0,0026$).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TASIGNA* (gélules de nilotinib) est indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique nouvellement diagnostiquée chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie.

L'efficacité de TASIGNA* est basée sur les taux de réponse moléculaire majeure et de réponse cytogénétique complète. L'étude est en cours et des données supplémentaires seront nécessaires pour déterminer les effets à long termes.

Le patient doit être averti de la nature de l'autorisation de commercialisation avec conditions de TASIGNA* dans cette indication.

AUTRES UTILISATIONS DE TASIGNA*

TASIGNA* a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation conditionnelle pour le traitement de la LMC en phase chronique et d'accélération chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie, réfractaires ou intolérants à au moins un traitement antérieur, dont l'imatinib.

PHARMACOLOGIE

TASIGNA* est un puissant et sélectif inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase imputable à la fraction Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, tant dans les lignées cellulaires que dans les cellules leucémiques primaires porteuses du chromosome Philadelphie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Les importantes mises en garde et précautions relatives à TASIGNA* sont énumérées ci-dessous. Cette liste est fondée sur la base de données intégrée sur l'innocuité de TASIGNA* administré à des patients atteints de la LMC :

- Mort cardiaque subite.
- Allongement de l'intervalle QT.
- Emploi contre-indiqué chez les patients ayant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie qui ne peut être corrigée.
- Hépatotoxicité/Insuffisance hépatique (parfois mortelle).
- Pancréatite.
- Myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie et anémie).

TASIGNA* doit être prescrit uniquement par un professionnel de la santé qualifié expérimenté dans l'utilisation d'antinéoplasiques et le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de produit de TASIGNA*.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables sont survenus chez la majorité des patients qui ont reçu TASIGNA*. En raison d'effets indésirables, sept pourcent des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée ayant reçu TASIGNA* à la dose recommandée de 300 mg 2 fois par jour ont abandonné le traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients atteints de LCM en phase chronique nouvellement diagnostiqués porteurs du chromosome Philadelphie ayant reçus TASIGNA* à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour :

Les effets indésirables non hématologiques liés au traitement

- Plus fréquents ($\geq 10\%$): l'éruption cutanée, le prurit, les céphalées, les nausées, la fatigue, et la myalgie. La plupart de ces effets indésirables liés au traitement étaient de sévérité légère à modérée (grade 1 ou 2).
- Moins fréquents ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): Les douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, l'alopécie, la constipation, la diarrhée, la sécheresse de la peau, les spasmes musculaires, l'arthralgie, les vomissements, les douleurs abdominales, l'œdème périphérique et l'asthénie. La plupart de ces effets étaient légers à modérés. Ils étaient cliniquement gérables et ne nécessitaient généralement pas de réduction de la dose.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

- Grade 3 ou 4 du taux de neutropénie (12%), thrombocytopénie (10%), et d'anémie (4%).
- Augmentation du taux de bilirubine totale (grade 3 ou 4) (4%), lipase (7%), alanine amino transférase (ALAT) (4%) et hyperglycémie (grade 3 ou 4) (6%).

Événements Cardiaques

- L'allongement maximal moyen de l'intervalle QTcF par rapport au début de l'étude était de 10,4 ms (limite supérieure de l'IC à 90% bilatéral : 11,9).
- Un allongement de l'intervalle QTcF dépassant d'au moins 60 ms l'intervalle de départ a été observé chez 1 patient.
- Aucun patient n'a présenté un intervalle QTcF absolu supérieur à 500 ms, et aucun épisode de torsade de pointes n'a été relevé.
- L'épanchement pleural et péricardique sont survenus chez 1 % des patients.
- Cas d'insuffisance cardiaque observé chez 1 patient.
- Aucun patient de l'un ou l'autre des groupes de traitement n'a montré une FEVG inférieure à 45 % durant le traitement. De plus, aucun patient n'a présenté une diminution de la FEVG supérieure ou égale à 15 % par rapport à la FEVG de départ.

Autres Événements

- Hémorragies de l'appareil digestif et du système nerveux central rapportées chez 2% et <1 % des patients, respectivement.
- Cas de thrombose veineuse profonde observé chez 1 patient.

Événements reportés lors d'autres études cliniques

- Cas satisfaisant les critères de la règle de Hy (1 cas mortel de toxicité hépatique).
- Cas de Syndrome de Lyse Tumorale.
- Cas de pneumopathie interstitielle.
- Cas de rhabdomyolyse.
- Cas d'artériopathie périphérique oblitérante (y compris la sténose de l'artère fémorale), de sténose de l'artère coronaire, de sténose de l'artère carotide et d'accidents vasculaires cérébraux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments pouvant causer l'élévation de la concentration sérique de TASIGNA*

TASIGNA* est biotransformé par l'isoenzyme CYP3A4 et est aussi un substrat de la glycoprotéine P. L'administration simultanée de TASIGNA* et de médicaments qui inhibent ou stimulent l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P devrait être évitée.

Médicaments qui peuvent causer la baisse de la concentration sérique de TASIGNA*

La prise concomitante de doses uniques de nilotinib et d'esoméprazole a entraîné une modeste baisse de l'absorption du nilotinib. TASIGNA* peut donc être administré en association avec l'esoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons, au besoin.

Médicaments dont la concentration peut être modifiée par TASIGNA*

TASIGNA* inhibe l'activité des isoenzymes CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et UGT1A1. TASIGNA* inhibe aussi l'activité de la glycoprotéine P.

L'administration simultanée de TASIGNA* et de substrats des isoenzymes CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et UGT1A1, ainsi que de la glycoprotéine P, peut se traduire par l'augmentation du taux de ces substrats. TASIGNA* ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine. TASIGNA* peut être employé en concomitance avec la warfarine. Il est recommandé cependant de surveiller les marqueurs pharmacodynamiques de la warfarine (rapport international normalisé [RIN] ou le temps de prothrombine [TP]) après l'amorce d'un traitement par TASIGNA* (au moins pendant les 2 premières semaines).

Antiarythmiques et autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT

Étant donné que TASIGNA* allonge l'intervalle QT, son administration simultanée avec des antiarythmiques et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT devrait être évitée.

INTERACTION AVEC LES ALIMENTS

L'absorption de TASIGNA* augmente si pris avec des aliments. Il faut éviter en tout temps les produits et jus renfermant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade, des oranges de Séville et les autres fruits similaires réputés pour inhiber l'isoenzyme CYP3A4.

Gastrectomie totale

On a observé une réduction de la biodisponibilité lors de l'emploi de TASIGNA* administré à 400 mg 2 fois par jour chez les patients ayant subi une gastrectomie totale.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie recommandée s'établit à 300 mg de TASIGNA*, pris 2 fois par jour par voie orale à intervalles d'environ 12 heures. On doit poursuivre le traitement tant qu'il se révèle profitable pour le patient.

TASIGNA* DOIT être pris à jeun. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Il ne faut consommer aucun aliment au moins 2 heures avant et 1 heure après l'administration de TASIGNA*.

Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de produit de TASIGNA*.

Programme ALLIANCE sur la LMC :

Créé par Novartis, le Programme ALLIANCE sur la LMC est un programme de soutien visant à informer le patient sur la LMC et à l'aider à obtenir le remboursement de TASIGNA* lorsqu'il est prescrit conformément à l'indication figurant dans la monographie de produit. Les services offerts dans le cadre de ce programme spécial sont gratuits et tout à fait confidentiels. Pour obtenir plus d'information à ce sujet, composer le numéro sans frais 1-877-CML-ALLI (1-877-265-2554).

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec, H9S 1A9

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS :

Vous pouvez déclarer les effets indésirables que vous croyez associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de 3 façons :

En ligne, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais :

1-866-234-2345

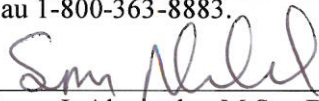
En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste à l'adresse :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

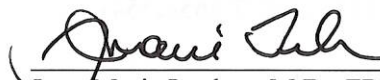
Vous trouverez les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Si vous avez des questions sur TASIGNA*, veuillez communiquer avec notre service d'Information médicale, au 1-800-363-8883.



Simon J. Alexander, M.Sc., Directeur, Affaires réglementaires



Jean-Marie Leclerc, M.D., FRCP(C)
Chef, Affaires scientifiques et Vice-président principal,
Affaires cliniques et réglementaires

^{Pr}TASIGNA* (gélules de nilotinib) et ^{Pr}GLEEVEC* (imatinib mesylate) sont des marques déposées