

Santé Canada affiche des alertes d'innocuité, des avis de santé publique, des communiqués de presse et d'autres avis provenant de l'industrie pharmaceutique en tant que service destiné aux professionnels de la santé, aux consommateurs et aux autres parties intéressées. Bien que Santé Canada homologue les produits thérapeutiques, celle-ci n'endosse ni le produit ni son fabriquant. Toute question concernant l'information sur le produit devrait être discutée avec votre professionnel de la santé.

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

**AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ AVEC CONDITIONS DE L'EMPLOI DE
Pr GLEEVEC* (mésylate d'imatinib), COMPRIMÉS DOSÉS À 100 MG ET À 400 MG DANS LE
TRAITEMENT ADJUVANT DES PATIENTS ADULTES QUI PRÉSENTENT UN RISQUE
INTERMÉDIAIRE À ÉLEVÉ DE RÉCIDIVE À LA SUITE D'UNE RÉSECTION COMPLÈTE DE
TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES EXPRIMANT Kit (CD117)**

LETTRE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ



Le 10 décembre, 2009

Aux professionnels de la santé

Novartis Pharma Canada inc. est heureuse d'annoncer que Santé Canada a émis un avis de conformité avec conditions, en vertu de sa politique relative aux avis de conformité avec conditions (AC-C) pour GLEEVEC* (mésylate d'imatinib), un inhibiteur de protéine-tyrosine kinase, comprimés dosés à 100 mg et à 400 mg administré par voie orale, indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récurrence à la suite d'une résection complète de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117).

Santé Canada a émis une autorisation de commercialisation avec conditions, conformément à sa politique relative aux avis de conformité avec conditions, pour GLEEVEC* (mésylate d'imatinib) en comprimés dosés à 100 mg et à 400 mg, compte tenu de la nature prometteuse des données cliniques d'efficacité et d'innocuité de GLEEVEC* chez les patients adultes atteints de cette maladie grave et de la nécessité de poursuivre l'examen du produit pour en vérifier les bienfaits cliniques.

Cet AC-C a été émis à la lumière des résultats d'une étude de phase III multicentrique comparative avec placebo, menée à double insu après répartition aléatoire (ACOSOG-Z9001) auprès de 713 patients dont l'âge variait de 18 à 91 ans. Les participants avaient reçu un diagnostic histologique de tumeur stromale gastro-intestinale primaire exprimant la protéine KIT étayée par une analyse immunochimique. Ils présentaient une tumeur primaire dont la taille maximale était égale ou supérieure à 3 cm et ont subi une résection macroscopique complète de la tumeur au cours des 14 à 70 jours précédant l'admission à l'étude. À la suite de la résection macroscopique complète, les patients ont été répartis au hasard en 2 groupes : GLEEVEC* à raison de 400 mg/jour ou placebo, pendant 1 an. Le critère d'efficacité principal de l'étude était la survie sans récurrence, définie comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la date de la récurrence ou du décès, toutes causes confondues.

Après 1 an de traitement adjuvant, le taux de récurrence de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117) a été substantiellement réduit par GLEEVEC* comparé au placebo.

Au suivi médian de 14,0 mois, 30 événements à l'encontre de la survie sans récurrence ont été rapportés dans le groupe GLEEVEC* et 70 événements dans le groupe placebo (rapport des risques instantanés [RRI] 0,398 [IC à 95 % : 0,259 à 0,610], test Logrank bilatéral, $p < 0,0001$). Après l'analyse intermédiaire des résultats, on a mis fin prématurément à l'essai, et les patients sous placebo ont pu passer au groupe traitement avec GLEEVEC*. En raison de la courte durée du suivi, les données relatives à la survie globale demeurent insuffisantes.

Le risque de récurrence a également fait l'objet d'une évaluation rétrospective fondée sur les facteurs pronostiques associés à la taille de la tumeur, à l'indice mitotique et à l'emplacement de la tumeur. Les données relatives à l'indice mitotique ont pu être obtenues chez 556 des 713 patients formant la population en intention de traiter. Les résultats recueillis lors des analyses réalisées sur les sous-groupes à l'aide des classifications du risque des *National Institutes of Health (NIH)* des États-Unis et de l'*Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)* ont révélé que le traitement adjuvant par GLEEVEC* entraîne un bienfait chez les groupes de risque modéré et élevé, mais pas chez les groupes de risque faible et très faible.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GLEEVEC* (mésylate d'imatinib) est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récurrence à la suite d'une résection complète de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117).

L'approbation avec conditions pour le traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales s'appuie sur les taux de survie sans récurrence obtenus après 1 an de traitement adjuvant. La durée optimale du traitement avec GLEEVEC* demeure inconnue. Les données sur la survie globale ne sont pas disponibles.

Le patient doit être informé de la nature conditionnelle de l'autorisation de mise en marché de GLEEVEC* pour cette indication.

AUTRES INDICATIONS DE GLEEVEC*

GLEEVEC* a fait l'objet d'une autorisation de mise en marché conditionnelle à la confirmation des bienfaits cliniques du produit dans les indications suivantes:

- chez les patients adultes et enfants porteurs du chromosome Philadelphie, qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique;
- chez les patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes exprimant Kit (CD117), inopérables et/ou métastatiques.

GLEEVEC* a été approuvé sans condition dans les indications suivantes :

- chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) atteints de LMC en crise blastique, en phase d'accélération ou en phase chronique (après l'échec du traitement par l'interféron alfa).
- chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), comme agent seul en phase d'induction de la thérapie.
- chez les patients adultes atteints de LLA Ph+ réfractaire ou en rechute, en monothérapie.
- chez les patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- chez les patients adultes atteints de sous-types agressifs de mastocytose systémique (mastocytose diffuse systémique [MSA] ou associée à une atteinte hématologique clonale non mastocytaire

[MSAAHCNM]) lorsque la mutation somatique D816V de c-Kit n'est pas décelable. Si on ne connaît pas l'état mutationnel de c-Kit, on peut envisager un traitement par GLEEVEC* quand la réponse aux autres traitements n'est pas satisfaisante.

- chez les patients adultes atteints du syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR α .
- chez les patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Une liste des mises en garde et des précautions les plus importantes, dressée selon la base de données intégrée sur l'innocuité de GLEEVEC*, sont résumées ci-après. Pour obtenir une liste exhaustive et pour plus de renseignements, veuillez vous référer à la monographie du produit.

- Cas d'insuffisance cardiaque sévère et de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche observés.
- Cas de rhabdomyolyse rarement observés.
- Hémorragies sévères possible.
- Rétention liquidienne possible.
- Insuffisance hépatique (fatale dans certains cas) possible.
- Perforation gastro-intestinale (fatale dans certains cas) possible.

PHARMACOLOGIE

GLEEVEC* est une petite molécule inhibitrice de protéine-tyrosine kinase inhibant l'activité de plusieurs tyrosines kinases (TK) qui jouent un rôle important au sein de certaines cellules cancéreuses. L'activité d'une de ces tyrosines-kinases connue sous le nom de KIT, est impliquée dans la croissance tumorale, et dans la progression métastatique de la plupart des tumeurs stromales gastro-intestinales.

EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales ont bien toléré la prise quotidienne de GLEEVEC* en traitement adjuvant lors de l'étude de phase III, ACOSOG-Z9001. La majorité des patients traités par GLEEVEC* ont éprouvé des effets indésirables à un moment donné. Les effets indésirables les plus souvent relevés étaient comparables à ceux observés lors d'autres études cliniques menées chez d'autres groupes de patients, notamment : diarrhée, fatigue, nausées, œdème, baisse du taux d'hémoglobine, éruption cutanée, vomissements et douleur abdominale. Aucun effet indésirable n'ayant jamais été signalé chez d'autres groupes de patients, y compris ceux qui sont atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques, ne s'est manifesté lors du traitement adjuvant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse) peuvent, lorsqu'utilisés en concomitance avec GLEEVEC*, accroître la concentration sérique d'imatinib. Quant aux agents qui stimulent l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampine, le phénobarbital et le millepertuis), ils peuvent diminuer significativement l'exposition à l'imatinib lorsqu'utilisés en même temps que GLEEVEC*. Il convient donc d'envisager le recours à d'autres agents thérapeutiques présentant un potentiel d'induction enzymatique moindre lorsque l'emploi de la rifampine ou d'un autre inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 est indiqué.

GLEEVEC* peut, réciproquement, modifier la concentration plasmatique de certains médicaments. Pour en savoir davantage sur les interactions médicamenteuses, consulter la monographie de GLEEVEC*.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose recommandée de GLEEVEC* s'établit à 400 mg/jour dans le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récurrence à la suite d'une résection complète de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117). GLEEVEC* a été administré pendant 1 an au cours de l'essai clinique. La durée optimale du traitement par GLEEVEC* demeure inconnue.

Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de GLEEVEC*

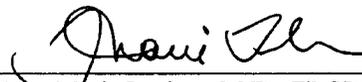
Programme ALLIANCE sur les tumeurs stromales gastro-intestinales :

Créé par Novartis, le Programme ALLIANCE sur les tumeurs stromales gastro-intestinales est un programme de soutien visant à informer le patient sur les tumeurs stromales gastro-intestinales et à l'aider à obtenir le remboursement de GLEEVEC* 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 1-866-996-GIST (1-866-996-4478).

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



María Perrotta
Directrice, Affaires réglementaires, Médecine
spécialisée



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

Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.
385 Bouchard Blvd.
Dorval, (QC) H9S 1A9
Phone: 1-877-631-6775 x 3425 (Drug Safety & Epidemiology)

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à 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

par la poste au:

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701C

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

*GLEEVEC est une marque déposée.