

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **BOSULIF**<sup>MD</sup>

Comprimés de bosutinib

Comprimés à 100 mg, à 400 mg et à 500 mg pour la voie orale

Inhibiteur de tyrosine kinase

M.D. de Wyeth LLC  
Pfizer Canada SRI, licencié  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

© Pfizer Canada SRI, 2021

Date d'autorisation initiale :  
7 mars 2014

Date de révision :  
4 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253533

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration .....	9
4.5 Dose omise.....	9
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ...</b>	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières .....	21
7.1.1 Femmes enceintes.....	21
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	21
7.1.3 Enfants.....	22
7.1.4 Personnes âgées.....	22
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>22</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	37
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	37
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	40

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>40</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	40
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	40
9.3	Interactions médicament-comportement.....	40
9.4	Interactions médicament-médicament .....	40
9.5	Interactions médicament-aliment .....	43
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	43
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	43
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>43</b>
10.1	Mode d'action.....	43
10.2	Pharmacodynamie .....	44
10.3	Pharmacocinétique.....	45
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>48</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>48</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>49</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>49</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>49</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	49
14.2	Résultats de l'étude .....	53
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>59</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>59</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>65</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

BOSULIF (bosutinib) est indiqué dans :

- le traitement des adultes venant de recevoir un diagnostic de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique.

L'autorisation de commercialisation chez les patients venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique se fonde sur les taux de réponse moléculaire majeure (RMM) observés au cours d'une étude clinique de phase III comportant un suivi minimal de 12 mois (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*).

- le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique qui ont présenté une résistance ou une intolérance à un traitement préalable par un inhibiteur de tyrosine kinase.

Chez les patients ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement préalable par un inhibiteur de tyrosine kinase, l'autorisation de commercialisation se fonde sur les taux de réponse cytogénétique et hématologique obtenus dans une étude de phase I/II menée auprès d'un seul groupe de patients. L'avantage sur le plan de la survie globale n'a pas été démontré (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*).

BOSULIF doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié qui a de l'expérience dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et l'administration d'antinéoplasiques.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BOSULIF n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence d'ordre pharmacocinétique liée à l'âge n'a été observée chez les personnes âgées.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Ne pas utiliser BOSULIF (bosutinib) chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Dans le cadre d'études menées sur le cancer, des cas d'hypersensibilité au médicament de grade 3 ou 4 ont été signalés chez des patients traités par BOSULIF en monothérapie.

Deux cas (moins de 0,2 %) de choc anaphylactique de grade 4 lié au médicament ont été rapportés chez des patients traités par BOSULIF (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Ne pas utiliser BOSULIF chez les patients ayant des antécédents de syndrome du QT long ou dont l'intervalle QT demeure supérieur à 480 ms (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

- Ne pas utiliser BOSULIF en présence d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie non corrigées (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).
- Ne pas utiliser BOSULIF chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique. Un risque plus élevé d'allongement de QT a été associé à une baisse de la fonction hépatique (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique*).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- Interactions avec les inhibiteurs ou les inducteurs de la CYP3A4. L'emploi concomitant d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 doit être évité pendant le traitement par BOSULIF (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Interactions médicament-aliment et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*)
- Toxicité gastro-intestinale, y compris diarrhée (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Hépatotoxicité, y compris des cas répondant à la loi de Hy (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Insuffisance cardiaque, y compris des cas mortels (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Rétention hydrique, y compris épanchement pleural, œdème pulmonaire et épanchement péricardique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Hémorragies (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Allongement de l'intervalle QT (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

##### Emploi concomitant d'inhibiteurs de la CYP3A

Éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A et de BOSULIF, car il pourrait entraîner une hausse de la concentration plasmatique de bosutinib (*voir 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et Interactions médicament-aliment*).

##### Emploi concomitant d'inducteurs de la CYP3A

Éviter l'emploi concomitant d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A et de BOSULIF. L'importante diminution de l'exposition au bosutinib résultant de l'administration de BOSULIF avec de la rifampicine porte à penser que l'augmentation de la dose de BOSULIF lorsqu'il est administré avec des inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A est peu susceptible de contrebalancer adéquatement cette diminution (*voir 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

## Insuffisance hépatique

BOSULIF est contre-indiqué chez les patients qui ont une insuffisance hépatique (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique*).

## Insuffisance rénale

*Patients venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] se situant entre 30 et < 50 mL/min, estimée par l'équation Cockcroft-Gault), la dose quotidienne recommandée de bosutinib est de 300 mg, à prendre avec de la nourriture (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min, estimée par l'équation Cockcroft-Gault), la dose quotidienne recommandée de bosutinib est de 200 mg, à prendre avec de la nourriture (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*).

*Patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique qui présentent une résistance ou une intolérance aux traitements antérieurs*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30 à 50 mL/min, estimée par l'équation Cockcroft-Gault), la dose quotidienne recommandée de bosutinib est de 400 mg, à prendre avec de la nourriture (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min, estimée par l'équation Cockcroft-Gault), la dose quotidienne recommandée de bosutinib est de 300 mg, à prendre avec de la nourriture (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*).

La dose de départ recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère a été établie au moyen d'un modèle pharmacologique, l'efficacité et l'innocuité de BOSULIF n'ayant pas été évaluées chez ces patients. BOSULIF ne doit être administré à ces patients que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. La fonction rénale doit être évaluée au début du traitement, puis surveillée étroitement durant ce dernier (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*).

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Le bosutinib doit être pris 1 fois par jour par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier, avec un repas. La dose de bosutinib doit être prise environ à la même heure tous les jours. Ne pas prendre avec des produits renfermant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade, de l'orange de Séville ni d'autres fruits semblables dont on sait qu'ils inhibent la CYP3A4 (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses graves et Interactions médicament-aliment*). Les comprimés ne doivent pas être écrasés, coupés, ni dissous dans un liquide.
- Lors des essais cliniques, le traitement par le bosutinib s'est poursuivi jusqu'à l'évolution de la maladie ou jusqu'à l'intolérance au traitement.

- Si le patient oublie de prendre une dose (retard de plus de 12 heures), il ne doit pas prendre de dose ce jour-là. Il doit plutôt prendre la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain.
- Lors d'études cliniques menées auprès d'adultes atteints de LMC Ph+, l'augmentation de la dose par paliers de 100 mg 1 fois par jour jusqu'à une dose maximale de 600 mg 1 fois par jour a été permise chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire à la dose initiale recommandée et qui étaient exempts d'effets indésirables de grade 3 ou plus. On s'attend à ce que l'augmentation de la dose entraîne plus d'effets toxiques.
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### ***Patients venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique***

- La dose recommandée de BOSULIF est de 400 mg 1 fois par jour par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier, avec un repas.

#### ***Patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique qui présentent une résistance ou une intolérance aux traitements antérieurs***

- La dose recommandée de BOSULIF est de 500 mg 1 fois par jour par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier, avec un repas.

#### **Réglage de la dose dans les cas d'effets indésirables non hématologiques**

**Hausse des taux de transaminases hépatiques :** Si les taux de transaminases hépatiques s'élèvent à > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), il faut interrompre le traitement par BOSULIF jusqu'à ce qu'ils s'établissent à ≤ 2,5 fois la LSN, et reprendre le traitement à la dose de 400 mg 1 fois par jour à ce moment. Si les taux n'ont pas atteint cette valeur au bout de 4 semaines, l'arrêt du traitement par BOSULIF doit alors être envisagé. En présence d'une élévation des taux de transaminases à ≥ 3 fois la LSN, d'un taux de bilirubine à > 2 fois la LSN et d'un taux de phosphatase alcaline à < 2 fois la LSN, la prise de BOSULIF doit être interrompue.

**Diarrhée :** En cas de diarrhée de grade 3 ou 4 selon les CTCAE du NCI (augmentation de ≥ 7 selles/jour comparativement à la période précédant le traitement), la prise de BOSULIF doit être arrêtée temporairement. Les patients aux prises avec de tels effets doivent recevoir les soins standards, notamment des antidiarrhéiques ou une réhydratation. Le traitement par BOSULIF peut être repris en réduisant la dose de 100 mg 1 fois par jour lorsque la diarrhée est de grade 1 ou moins.

Si d'autres effets toxiques non hématologiques modérés ou sévères d'importance clinique se manifestent, le traitement par BOSULIF doit être interrompu, puis repris en réduisant la dose de 100 mg 1 fois par jour lorsque les effets toxiques ont disparu. Lorsque cela est approprié sur le plan clinique, le retour à la dose initiale 1 fois par jour peut être envisagé. Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été administrées à des patients, mais leur efficacité n'a pas été établie.

#### **Réglage de la dose dans les cas d'effets indésirables hématologiques**

Il est recommandé de diminuer la dose dans les cas de neutropénie et de thrombopénie sévères ou persistantes (voir le tableau ci-dessous). L'interruption du traitement ou une diminution de la dose peut être nécessaire en présence d'effets indésirables hématologiques (neutropénie, thrombopénie) qui ne sont pas liés à la leucémie sous-jacente (

**Tableau 1. Réglage de la dose dans les cas de neutropénie et de thrombopénie**

---

).

**Tableau 1. Réglage de la dose dans les cas de neutropénie et de thrombopénie**

<p>Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles NAPN &lt; <math>1,0 \times 10^9/L</math></p> <p>ou</p> <p>Numération plaquettaire &lt; <math>50 \times 10^9/L</math></p>	<p>Interrompre l'administration de BOSULIF jusqu'à ce que le NAPN soit <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> et la numération plaquettaire <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>.</p> <p>Reprendre le traitement par BOSULIF à la même dose si les taux reviennent à la normale en l'espace de 2 semaines. Si la numération sanguine demeure basse durant &gt; 2 semaines, reprendre le traitement en diminuant la dose de 100 mg lorsque les taux reviendront à la normale.</p> <p>Si l'une ou l'autre forme de cytopénie réapparaît, interrompre le traitement, et lorsque les taux reviendront à la normale, reprendre le traitement en diminuant de nouveau la dose de 100 mg.</p> <p>Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été administrées à des patients, mais leur efficacité n'a pas été établie.</p>
--	---

#### 4.4 Administration

Par voie orale.

#### 4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose (retard de plus de 12 heures), il ne doit pas prendre de dose ce jour-là. Il doit plutôt prendre la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain.

### 5 SURDOSAGE

L'expérience clinique acquise en matière de surdosage de BOSULIF se limite à des cas isolés. On n'a pas signalé de manifestations indésirables graves associées à ces cas de surdosage. Il faut surveiller tout patient qui prend une surdose de BOSULIF et lui administrer le traitement symptomatique qui s'impose.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2. Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 100 mg, à 400 mg et à 500 mg	Enrobage : oxyde de fer jaune (100 mg), oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge (400 mg) et oxyde de fer rouge (500 mg) Comprimé : croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamère, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, povidone, talc et dioxyde de titane

### Description

#### *Comprimés BOSULIF (bosutinib) à 100 mg*

Chaque comprimé BOSULIF à 100 mg renferme 103,40 mg de monohydrate de bosutinib équivalent à 100 mg de bosutinib.

Comprimé pelliculé jaune, ovale et biconvexe, sur lequel « Pfizer » a été gravé d'un côté, et « 100 » de l'autre.

#### *Comprimés BOSULIF (bosutinib) à 400 mg*

Chaque comprimé BOSULIF à 400 mg renferme 413,60 mg de monohydrate de bosutinib équivalent à 400 mg de bosutinib.

Comprimé pelliculé orange, ovale et biconvexe, sur lequel « Pfizer » a été gravé d'un côté, et « 400 » de l'autre.

#### *Comprimés BOSULIF (bosutinib) à 500 mg*

Chaque comprimé BOSULIF à 500 mg renferme 516,98 mg de monohydrate de bosutinib équivalent à 500 mg de bosutinib.

Comprimé pelliculé rouge, ovale et biconvexe, sur lequel « Pfizer » a été gravé d'un côté, et « 500 » de l'autre.

Les modes de conditionnement des comprimés BOSULIF (bosutinib) sont énumérés dans le **Tableau 3** :

**Tableau 3. Présentation et conditionnement**

Teneur (mg)	Conditionnement	Description des comprimés
100 mg	120 comprimés par flacon	Comprimés pelliculés jaunes, ovales et biconvexes, sur lesquels « Pfizer » a été gravé d'un côté, et « 100 » de l'autre
	28 comprimés (2 plaquettes alvéolées* de 14 comprimés)	
400 mg	30 comprimés par flacon	Comprimés pelliculés orange, ovales et biconvexes, sur lesquels « Pfizer » a été gravé d'un côté, et « 400 » de l'autre
	28 comprimés (2 plaquettes alvéolées* de 14 comprimés)	
500 mg	30 comprimés par flacon	Comprimés pelliculés rouges, ovales et biconvexes, sur lesquels « Pfizer » a été gravé d'un côté, et « 500 » de l'autre
	28 comprimés (2 plaquettes alvéolées* de 14 comprimés)	

\* Plaquettes alvéolées opaques blanches triple épaisseur (polychlorure de vinyle [PVC]/acliar/PVC) dont le revers en aluminium est déchiré par pression.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

### Généralités

#### Inhibiteurs de la CYP3A

L'exposition au bosutinib peut être accrue lorsque celui-ci est administré avec des inhibiteurs de la CYP3A. Éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses graves et Interactions médicament-aliment*).

#### Inducteurs de la CYP3A

L'exposition au bosutinib diminue lorsque celui-ci est administré avec des inducteurs de la CYP3A. Éviter l'emploi concomitant d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

### Rétention hydrique

Le traitement par BOSULIF a été associé à une rétention hydrique (épanchement péricardique, épanchement pleural, œdème pulmonaire ou œdème périphérique).

Dans l'étude clinique de phase III menée auprès de 268 patients venant de revoir un diagnostic de LMC, 1 patient du groupe bosutinib (0,4 %) a présenté une rétention hydrique sévère, soit un épanchement péricardique de grade 3.

Dans l'étude clinique de phase I/II menée auprès d'un seul groupe de 570 patients atteints de leucémie Ph+ préalablement traitée, une rétention hydrique sévère (de grade 3 ou 4) s'est produite chez 26 patients (4,9 % des sujets). Vingt-quatre (24) patients ont eu un épanchement de grade 3 ou 4 (pleural chez 22 patients [3,8 %] et péricardique chez 7 autres [1 %]). De l'œdème, manifestation indésirable survenue pendant le traitement, a été signalé chez 114 (20,0 %) des sujets; il s'agissait le plus souvent d'œdème périphérique (chez 56, soit 9,8 %, des sujets) et de gain pondéral (chez 24, soit 4,2 %, des sujets). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 8 sujets : œdème pulmonaire (3 sujets), œdème (2 sujets), œdème angioneurotique, œdème péribuccal et œdème périphérique (chez 1 sujet pour chaque manifestation). Un sujet est décédé en raison d'un œdème pulmonaire.

Dans une étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par BOSULIF à 500 mg, 3 patients (1,2 %) ont fait un œdème pulmonaire aigu ou œdème pulmonaire (tous grades confondus) dans le contexte d'un épanchement pleural ou péricardique.

Les patients doivent être pesés régulièrement, faire l'objet d'une surveillance visant à déceler l'apparition de signes et de symptômes d'une rétention hydrique, et recevoir les soins standards, comme des diurétiques. La prise en charge de ces manifestations peut également comprendre l'interruption temporaire du traitement par BOSULIF, une réduction de la dose ou encore l'arrêt de BOSULIF (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

### **Infections et infestations**

Des infections, notamment des cas d'infection fongique des voies respiratoires, de rhinopharyngite, de pneumonie fongique, de sepsie à *Pseudomonas*, de bactériémie, d'infection urinaire et d'infection gastro-intestinale, sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par BOSULIF qui venaient de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique (40,7 %) que chez ceux traités par l'imatinib (31,1 %). En outre, 0,7 % des patients qui ont pris part à l'étude de phase I/II ont présenté une cellulite de grade 3 ou 4. BOSULIF peut prédisposer les patients immunodéprimés ou les patients âgés aux infections d'origine bactérienne, fongique, virale ou protozoaire. Dans l'étude de phase I/II, 53 % des patients ont subi des manifestations d'infection (de grade 3 ou 4 dans 13,5 % des cas). En tout, 80 (14,0 %) des patients ont présenté des manifestations indésirables graves, parfois mortelles. Sept patients sont morts à cause d'une manifestation infectieuse, 4 sont morts de pneumonie, et d'autres, de mycose, de bactériémie ou de sepsie (1 patient dans chaque cas).

Dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 400 mg, des cas d'infection ont été signalés moins souvent dans le groupe bosutinib (44,4 %) que dans le groupe imatinib (47,2 %); 0,4 % des sujets ont présenté une cellulite de grade 3 ou 4. Neuf patients ont eu une infection de grade 3 ou 4 (3,4 %) et treize patients (4,9 %) ont présenté des manifestations indésirables graves; aucun des cas n'a été fatal.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Des cas de second cancer primitif ont été signalés lors d'essais cliniques sur BOSULIF menés chez l'humain (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat, dans l'ensemble, aucune augmentation pertinente du nombre de lésions néoplasiques associées au bosutinib n'a été mise en évidence. D'après les résultats d'études non cliniques, le bosutinib n'avait pas d'effet génotoxique ni mutagène (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

## **Appareil cardiovasculaire**

Les patients présentant une cardiopathie d'importance ou non maîtrisée (p. ex., infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive ou angine instable) ont été exclus des essais cliniques.

### **Allongement de QT**

Dans l'étude clinique de phase I/II, 1 patient (0,2 %) a présenté des intervalles QTcF (intervalle QT corrigé avec la formule de Fridericia) de plus de 500 ms. Sept (1,2 %) patients ont présenté un allongement de QTcF de plus de 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Les patients ayant dès le départ une maladie cardiovasculaire d'importance ou non maîtrisée, notamment un allongement de l'intervalle QT, ont été exclus des essais cliniques en vertu des critères du protocole (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Dans l'étude de phase III portant sur des patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 400 mg, 1 patient (0,4 %) du groupe de traitement par le bosutinib a présenté des intervalles QTcF de plus de 500 ms, comparativement à 0 patient dans le groupe de traitement par l'imatinib.

Dans une étude de phase III menée chez des patients venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique et traités par le bosutinib à 500 mg, deux patients du groupe BOSULIF (0,8 %) ont présenté un intervalle QTcF de plus de 500 ms. Dans la population à l'étude, BOSULIF a été associé à des diminutions d'importance clinique de la fréquence cardiaque, de l'ordre d'environ 4 battements par minute, après 2 et 3 mois de traitement (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

BOSULIF doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'allongement de QTc, qui y sont prédisposés, ou qui présentent une cardiopathie d'importance ou non maîtrisée, notamment ceux qui ont récemment fait un infarctus du myocarde, qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'angine instable ou de bradycardie d'importance clinique, ou qui prennent des médicaments ayant la réputation de prolonger l'intervalle QT (p. ex., des antiarythmiques ou d'autres substances qui peuvent prolonger l'intervalle QT; *voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*). La présence d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie peut accroître davantage cet effet. Il est conseillé de surveiller l'apparition d'un effet sur l'intervalle QTc et de faire un ECG avant d'amorcer un traitement par BOSULIF, de même qu'au besoin, en fonction du tableau clinique. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être maîtrisées avant d'entreprendre le traitement par BOSULIF, et les taux de potassium et de magnésium doivent être mesurés périodiquement pendant le traitement (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique qui font l'objet d'un traitement par BOSULIF sont plus susceptibles de présenter un allongement de QT (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

### **Toxicité cardiaque**

Des manifestations indésirables cardiaques ont été rapportées en cours de traitement par 13,5 % des patients ayant pris part à l'étude de phase I/II, 5,4 % des patients ayant signalé des effets indésirables de grade 3 ou 4. L'épanchement péricardique (3,7 %), la fibrillation auriculaire (2,5 %; de grade 3 ou 4 chez 0,9 % des patients), l'insuffisance cardiaque congestive (2,3 %) et la tachycardie (1,8 %) ont été les manifestations indésirables cardiaques les plus fréquentes. Les manifestations suivantes de grade 3 ou 4 ont aussi été signalées dans l'étude de phase I/II : infarctus du myocarde aigu (0,5 %), insuffisance cardiaque et coronaropathie (chez 1 % des patients dans chaque cas), sténose d'une artère coronaire (0,4 %), dysfonctionnement ventriculaire gauche (0,4 %) et œdème pulmonaire (0,2 %). Dans l'étude de phase III portant sur des patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et

traités par le bosutinib à 400 mg, 5,2 % des patients du groupe BOSULIF ont éprouvé des manifestations cardiaques (de grade 3 ou 4 dans 0,7 % des cas) comparativement à 5,3 % des patients du groupe imatinib (de grade 3 ou 4 dans 1,1 % des cas). L'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie (1,5 %), la fibrillation auriculaire (1,1 %) et la bradycardie sinusale (1,5 %) ont été les manifestations cardiaques qui ont été le plus souvent signalées. Les manifestations de grade 3 ou 4 suivantes ont été signalées : angine (0,4 %), fibrillation auriculaire (0,4 %), tachycardie supraventriculaire (0,4 %), coronaropathie (0,4 %), occlusion de l'artère coronaire (0,4 %), syndrome coronarien aigu (0,4 %) et épanchement péricardique (0,4 %).

Dans une étude de phase III portant sur des patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 500 mg, 3,6 % des patients du groupe BOSULIF ont éprouvé des manifestations cardiaques (de grade 3 ou 4 dans 0,8 % des cas), comparativement à 1,6 % des patients du groupe imatinib (aucune manifestation de grade 3 ou 4).

La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents de troubles cardiaques pertinents ou qui y sont prédisposés (notamment, infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive, angine instable ou bradycardie d'importance clinique).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'effet du bosutinib sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude. Les patients qui éprouvent des étourdissements ou d'autres effets indésirables pouvant influencer sur leur capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines de façon sécuritaire ne devraient pas pratiquer ces activités tant et aussi longtemps que ces effets indésirables persistent (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Syndrome de lyse tumorale**

Dans l'étude de phase I/II, on a dénombré 4 cas (0,7 % des patients) de syndrome de lyse tumorale, dont 2 de grade 3 ou 4. Dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 400 mg, on a dénombré 1 cas (0,4 % des patients) de syndrome de lyse tumorale de grade 3. Il faut surveiller de près la fonction rénale durant le traitement et veiller à maintenir une bonne hydratation si on juge qu'il existe un risque important de syndrome de lyse tumorale.

### **Appareil digestif**

#### **Diarrhée et vomissements**

BOSULIF doit être administré avec prudence aux patients qui présentent des troubles gastro-intestinaux d'importance clinique ou qui ont récemment éprouvé de tels troubles, et seulement après une évaluation rigoureuse des risques et des avantages liés au traitement, car les patients aux prises avec ce type de troubles (p. ex., diarrhée ou vomissements sévères) ont été exclus des études cliniques sur la LMC. Le traitement par BOSULIF a été associé à des manifestations de diarrhées et de vomissements. Dans l'étude clinique de phase I/II menée auprès d'un seul groupe de patients, 88,4 % des patients traités par BOSULIF ont présenté des manifestations de toxicité gastro-intestinale. Des cas de diarrhée, de nausées et de vomissements ont été signalés chez 82 %, 47 % et 39 % des sujets, respectivement. Dans l'ensemble, 8 % des patients ont éprouvé une diarrhée sévère de grade 3 ou 4, et 2,1 % des patients ont subi des manifestations graves de diarrhée. La médiane du temps écoulé avant la survenue d'une diarrhée (tous grades confondus) était de 2 jours, et la durée médiane de chaque manifestation était de 2 jours.

Dans l'étude clinique de phase III menée auprès de patients ayant reçu un diagnostic récent de LMC Ph+ en phase chronique et traités par BOSULIF à 400 mg, des cas de diarrhée, de nausées et de vomissements ont été signalés chez 70 %, 35 % et 18 % des sujets, respectivement. Dans l'ensemble, 8 % des patients ont eu une diarrhée sévère de grade 3 ou 4, et 1,1 % des patients ont subi des manifestations graves de diarrhée. La médiane du temps écoulé avant la survenue d'une diarrhée (tous grades confondus) a été de 3 jours, et la durée médiane de chaque manifestation a été de 3 jours.

Chez les patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par BOSULIF à 500 mg, un taux plus élevé de vomissements d'origine médicamenteuse a été signalé dans le groupe BOSULIF (31,5 %) que dans le groupe imatinib (13,5 %). Le taux de diarrhées d'origine médicamenteuse a aussi été plus élevé dans le groupe BOSULIF (65,7 %) que dans le groupe imatinib (17,9 %). Parmi les patients sous bosutinib ayant fait état de diarrhées survenues en cours de traitement, 45,8 % ont présenté un épisode qui a duré plus de 28 jours consécutifs. Les patients aux prises avec de tels effets indésirables doivent recevoir les soins standards, notamment des antidiarrhéiques ou une réhydratation. Comme certains antiémétiques et antidiarrhéiques sont associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT pouvant donner lieu à des torsades de pointes, l'administration concomitante de ces agents devrait être évaluée avec soin. La prise en charge de ces manifestations peut également comprendre l'interruption temporaire du traitement par BOSULIF, une réduction de la dose ou encore l'arrêt de BOSULIF (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

## **Systeme sanguin et lymphatique**

### **Dépression médullaire**

Le traitement par BOSULIF est associé à des cas de dépression médullaire (anémie, neutropénie et thrombopénie). Des manifestations de dépression médullaire ont été signalées chez 58 % des sujets traités par BOSULIF dans l'étude de phase I/II. Les manifestations indésirables les plus fréquentes survenues pendant le traitement ont été la thrombopénie (41 %), l'anémie (30 %) et la neutropénie (19 %). Des manifestations de dépression médullaire ont été signalées chez 45,5 % des sujets traités par BOSULIF dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 400 mg. Les manifestations indésirables survenues pendant le traitement les plus fréquentes ont été la thrombopénie (23,9 %), l'anémie (17,9 %) et une diminution du nombre de plaquettes (12,3 %). Durant le premier mois de traitement par BOSULIF, un hémogramme (y compris une numération plaquettaire) doit être réalisé toutes les semaines chez les patients atteints de leucémie Ph+, puis mensuellement par la suite ou à la fréquence qui convient selon le tableau clinique. La prise en charge de la dépression médullaire peut comprendre l'interruption temporaire du traitement par BOSULIF, une réduction de la dose ou encore l'arrêt de BOSULIF (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

### **Hémorragies**

Dans la population ayant pris part à l'étude de phase I/II, les manifestations hémorragiques survenant pendant le traitement, tous grades confondus, ont été fréquentes; elles ont été signalées chez 22,5 % des patients. Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 32 (5,6 %) des patients. Ces manifestations comprenaient des ulcères duodénaux hémorragiques, des hémorragies oculaires, des hémorragies gastro-intestinales, des hématochézies, des ménorragies, des hémorragies opératoires, des hémorragies péricardiques, des hémorragies rectales, des hémorragies rétropéritonéales, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des hémorragies vaginales et des hémorragies cérébrales. On a dénombré quatre décès associés à des manifestations hémorragiques (hémorragie gastro-intestinale, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie intraventriculaire et hémorragie cérébrale, chacune

étant survenue chez 1 sujet). Dans l'étude de phase III, les manifestations hémorragiques survenues pendant le traitement, tous grades confondus, ont été fréquentes; elles ont été signalées chez 15,3 % des patients. Quatre patients (1,5 %) ont présenté des manifestations indésirables graves (hémorragie utérine, hémorragie postopératoire, hématurie et hématome au site d'implant); aucun des cas n'a été fatal.

### **Troubles plaquettaires / de la coagulation**

Les patients traités par BOSULIF qui ont des troubles plaquettaires / de la coagulation pourraient être plus vulnérables aux hémorragies et devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par BOSULIF.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### **Hépatotoxicité**

Le traitement par le bosutinib est associé à une hausse des transaminases sériques (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT]).

Chez les 268 patients composant la population retenue aux fins d'analyse de l'innocuité de l'étude clinique de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC et traités par le bosutinib, la fréquence des hausses du taux d'ALAT a été de 31 % et celle des hausses du taux d'ASAT, de 23 %. La plupart des hausses des taux de transaminases ont été observées au début du traitement; parmi les patients qui ont présenté des hausses des transaminases (quel qu'en soit le grade), 79 % ont eu leur première manifestation au cours des 3 premiers mois du traitement. La médiane du temps écoulé avant la hausse du taux d'ALAT ou du taux d'ASAT a été de 32 et de 43 jours, respectivement, et la durée médiane de la hausse a été de 20 et de 15 jours, respectivement.

Chez les 570 patients composant la population retenue aux fins d'analyse de l'innocuité de l'étude de phase I/II à un seul groupe, des manifestations indésirables associées à la fonction hépatique ont été signalées chez 146 (25,6 %) des patients. La fréquence des hausses du taux d'ALAT, tous grades confondus, a été de 17 % (au plus de grade 3 ou 4 dans 6 % des cas), et celle des hausses du taux d'ASAT, tous grades confondus, de 14 % (au plus de grade 3 ou 4 dans 3 % des cas). La plupart des hausses des taux de transaminases ont été observées au début du traitement : dans plus de 80 % des cas, la première manifestation est survenue au cours des 3 premiers mois du traitement, quel qu'en soit le grade. La médiane du temps écoulé avant la hausse du taux d'ALAT ou du taux d'ASAT a été de 29 et de 30 jours, respectivement, et la durée médiane de la hausse a été de 21 jours dans les deux cas. Au total, 18 (3,2 %) des patients ont cessé de recevoir BOSULIF en raison de manifestations liées à la fonction hépatique.

Dans le cadre d'études cliniques menées auprès de patients atteints de cancer, un cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse répondant à la loi de Hy (définie par une augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT à  $\geq 3$  fois la LSN, de même qu'un taux de bilirubine totale à  $> 2$  fois la LSN et un taux de phosphatase alcaline à  $< 2$  fois la LSN) s'est produit lors d'un essai sur le cancer du sein portant sur l'administration de BOSULIF en association avec le létrozole. Le patient s'est pleinement rétabli après l'arrêt de BOSULIF.

Les taux d'enzymes hépatiques des patients sous BOSULIF devraient être vérifiés mensuellement pendant les trois premiers mois du traitement, ou à la fréquence qui convient selon le tableau clinique. La prise en charge de la hausse du taux de transaminases peut nécessiter l'interruption temporaire du

traitement par BOSULIF, une réduction de la dose ou encore l'arrêt de BOSULIF (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Insuffisance hépatique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

### **Insuffisance hépatique**

Le bosutinib est principalement métabolisé dans le foie. Les patients dont les taux d'ALAT ou d'ASAT étaient > 2,5 fois la LSN (ou > 5 fois, si la maladie était en cause) ou dont la bilirubinémie était > 1,5 fois la LSN ont été exclus des études cliniques. BOSULIF ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique.

Un risque plus élevé d'allongement de QT a été constaté chez les patients dont la fonction hépatique était diminuée. Dans une étude comportant l'administration d'une dose unique de bosutinib par voie orale, des concentrations plasmatiques plus élevées du médicament associées à une clairance plus lente ont été signalées chez des patients qui n'étaient pas atteints de LMC, mais qui présentaient une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (selon la classification de Child-Pugh) au début de l'étude, comparativement aux volontaires sains auxquels ils avaient été appariés. Un allongement de QTc a été observé pendant le traitement chez 50 % des patients présentant une insuffisance hépatique (y compris les 6 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère) par rapport à 11 % des volontaires sains; la fréquence, l'ampleur et la durée de l'allongement de QTc semblaient augmenter en fonction de la gravité de l'insuffisance hépatique au début de l'étude (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

### **Hausse de l'amylase et de la lipase sériques et pancréatite**

Des hausses des taux sériques d'amylase (1,2 %) et de lipase (4,9 %) de grade 3 ou 4 ainsi que des cas de pancréatite aiguë (0,8 %) ont été associés au traitement par BOSULIF. La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents de pancréatite. Si l'augmentation du taux de lipase sérique s'accompagne de symptômes abdominaux, l'administration du bosutinib doit être interrompue, et les mesures diagnostiques nécessaires doivent être prises afin d'exclure la présence d'une pancréatite (*voir 4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*). Dans l'étude de phase III, des hausses des taux sériques de lipase (9,7 %) et d'amylase (1,5 %) de grade 3 ou 4 ainsi que des cas de pancréatite aiguë de grade 3 ou 4 (0,4 %) ont été observés avec BOSULIF.

### **Système immunitaire**

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été signalés lors de l'étude clinique de phase I/II. Une vascularite leucocytoclasique est survenue chez 1 patient (0,3 % des sujets). Les patients qui présentent un état d'immunodéficience ou des facteurs de risque d'immunosuppression, par exemple ceux infectés par le VIH, atteints du sida ou qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe d'immunotoxicité.

### **Réactivation du virus de l'hépatite B**

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été signalés chez des porteurs chroniques de ce virus qui recevaient d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase inhibant l'activité de l'oncoprotéine Bcr-Abl. Certains de ces cas se sont soldés par une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante ayant nécessité une greffe de foie ou causé la mort.

Un test de dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être envisagé chez tout patient qui commence un traitement par BOSULIF. Les patients qui prennent actuellement BOSULIF doivent subir une évaluation de base pour détecter une infection par le VHB si elle est cliniquement indiquée afin de

repérer les porteurs chroniques du virus. La consultation d'experts des maladies du foie et du traitement de l'hépatite B est indiquée en cas de résultat positif au test de dépistage du VHB (y compris lorsque la maladie est active) et au test de dépistage d'une infection par le VHB en cours de traitement. Une surveillance étroite des signes et des symptômes d'infection active par le VHB est recommandée tout au long du traitement et durant plusieurs mois après la fin de ce dernier chez les porteurs du VHB qui doivent recevoir BOSULIF.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Durant le premier mois de traitement par BOSULIF, un hémogramme (y compris une numération plaquettaire) doit être réalisé toutes les semaines chez les patients atteints de leucémie Ph+, puis mensuellement par la suite ou à la fréquence qui convient selon le tableau clinique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique*).

Des épreuves d'évaluation de la fonction hépatique (notamment le dosage de la bilirubine totale) et de la fonction rénale doivent être effectuées au début du traitement et mensuellement pendant les trois premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique*).

Les taux sériques d'électrolytes (dont le phosphore), de calcium et de magnésium, de même que de lipase/d'amylase doivent être mesurés au début du traitement par BOSULIF, puis fréquemment par la suite et au besoin si cela est indiqué d'un point de vue clinique. Les patients qui présentent des troubles endocriniens (p. ex., hyperparathyroïdie) ou une ostéoporose sévère doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler l'apparition d'anomalies osseuses et minérales, notamment en ce qui concerne la densité osseuse (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Il faut évaluer la fonction rénale avant et durant le traitement par BOSULIF, en portant une attention particulière aux patients présentant une atteinte rénale ou des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal.

Il faut veiller à maintenir une bonne hydratation si on juge qu'il existe un risque important de syndrome de lyse tumorale.

Les patients doivent être pesés régulièrement, faire l'objet d'une surveillance visant à déceler l'apparition de signes et de symptômes d'une rétention hydrique, et recevoir les soins standards (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Rétention liquidienne*).

Il est conseillé de surveiller l'apparition d'un effet sur l'intervalle QTc et de faire un ECG avant d'amorcer un traitement par BOSULIF, de même qu'au besoin, en fonction du tableau clinique. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être maîtrisées avant d'entreprendre le traitement par BOSULIF, et les taux de potassium et de magnésium doivent être mesurés périodiquement pendant le traitement (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de QT*).

### **Appareil locomoteur**

#### **Modifications de la densité osseuse**

Dans l'étude de phase I/II, la fréquence des fractures (notamment des vertèbres cervicales, du rachis, de la clavicule, des os du visage, du pied ou de la main, de l'humérus, des côtes, des dents ou d'un membre supérieur) s'est établie à 1,8 %, les fractures d'une dent ayant été les plus courantes (0,4 %). Une fracture des côtes et une fracture de l'humérus de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 0,2 % des sujets chacune (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 500 mg, la

fréquence des fractures a été de 1,2 % dans le groupe BOSULIF et de 0,4 % dans le groupe imatinib. Par ailleurs, des cas d'hypophosphatémie ont été signalés chez des patients traités par BOSULIF.

Dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 400 mg, la fréquence des fractures (incluant la main, le pied, la cheville, le radius, les côtes, la colonne vertébrale et les dents) a été de 2,8 % dans le groupe BOSULIF, avec un cas déclaré pour chaque type de fracture. Aucune fracture de grade 3 ou 4 n'a été signalée.

De plus, des cas d'hypophosphatémie (y compris une baisse du taux sanguin de phosphore) ont été signalés chez 6 (2,3 %) patients traités par BOSULIF et chez 17 (6,4 %) patients qui recevaient l'imatinib.

Les patients sous BOSULIF qui présentent des troubles endocriniens (p. ex., hyperparathyroïdie) et une ostéoporose sévère pourraient être davantage exposés aux conséquences d'anomalies de la minéralisation osseuse, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler l'apparition d'anomalies osseuses et minérales, notamment en ce qui concerne la densité osseuse (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

### **Fonction rénale**

Une diminution du taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) a été observée au fil du temps chez des patients atteints de LMC qui recevaient BOSULIF (**voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**).

La diminution du TFGe, évaluée au même moment chez tous les patients, semblait plus importante chez ceux dont la leucémie était à un stade avancé. Lors des analyses d'urine ponctuelles réalisées durant le traitement, des protéines ou des traces de protéines ont été décelées chez plus de la moitié (55 %) des patients, comparativement à 21 % des patients au début de l'étude. Des effets indésirables d'ordre rénal survenus durant le traitement ont été signalés chez 76 (13,3 %) des patients, les plus fréquents ayant été une élévation de la créatininémie (chez 8,8 % des patients) et l'insuffisance rénale (chez 3,0 % des patients). En outre, 13 (2,3 %) des patients ont présenté des effets indésirables graves, et 1 patient est décédé pour cause d'insuffisance rénale aiguë. Sept patients ont cessé le traitement par BOSULIF en raison d'un effet indésirable lié au dysfonctionnement rénal et 2 d'entre eux ont dû subir une hémodialyse. Dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 400 mg, des effets indésirables d'ordre rénal survenus pendant le traitement ont été signalés chez 19 (7,1 %) patients, les plus fréquents ayant été une hausse de la créatininémie (5,6 %), une lésion rénale aiguë (0,7 %) et une insuffisance rénale (0,7 %).

Compte tenu des données cliniques limitées, on ignore si la diminution du TFGe est réversible après une réduction de la dose, l'interruption du traitement ou l'arrêt définitif de ce dernier.

Il faut évaluer la fonction rénale avant et durant le traitement par BOSULIF, en portant une attention particulière aux patients présentant une atteinte rénale ou des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal.

### **Insuffisance rénale**

Dans le cadre d'une étude sur l'insuffisance rénale, l'exposition au bosutinib a été plus importante chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère. Il est recommandé d'administrer une dose initiale plus faible dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (**voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Insuffisance rénale et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**). L'efficacité et

l'innocuité de BOSULIF n'ont pas été évaluées chez ces patients, étant donné que les patients qui présentaient un ralentissement de la fonction rénale (créatininémie > 1,5 fois la LSN) ont été exclus de l'étude de phase I/II et de celle de phase III sur la LMC. Chez ces patients, BOSULIF ne doit être administré que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. La fonction rénale doit être évaluée avant le traitement, puis surveillée étroitement durant ce dernier (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).

L'hypertension a été signalée fréquemment (8,2 %) chez les patients traités par BOSULIF (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Les patients atteints d'insuffisance rénale recevant un traitement par BOSULIF étaient plus à risque de développer une hypertension. La fréquence de l'hypertension était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les patients qui n'en étaient pas atteints (13,6 % comparativement à 5,8 %, respectivement).

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Femmes en âge de procréer**

Les femmes en âge de procréer (c.-à-d. les femmes qui ont leurs règles, celles qui n'ont plus de règles depuis un traitement antérieur, ou encore celles qui sont en périménopause) doivent être informées d'utiliser un moyen de contraception très efficace pendant leur traitement par BOSULIF et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose. En cas de grossesse survenant au cours du traitement, la prise de BOSULIF doit être interrompue, et la patiente doit être adressée à un obstétricien/gynécologue expérimenté en matière de toxicité fœtale qui procédera à une évaluation plus approfondie et la conseillera.

- **Hommes**

Comme il existe un risque possible pour le fœtus s'il est exposé à BOSULIF par l'entremise du sperme d'un patient traité par cet agent, les médecins doivent recommander à leurs patients de sexe masculin d'utiliser une méthode contraceptive très efficace (y compris le port du condom) lors de toutes relations sexuelles avec des femmes en âge de procréer, et ce, même s'ils ont subi avec succès une vasectomie. Le moyen de contraception doit être utilisé alors que le patient reçoit le traitement par BOSULIF, pendant une interruption du traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt de ce dernier. Les médecins doivent aviser leurs patients de sexe masculin d'informer leurs partenaires sexuelles (en âge de procréer) qu'ils font l'objet d'un traitement par BOSULIF et que l'exposition du fœtus à leur sperme comporte un risque (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

- **Fertilité**

Aucune étude n'a été réalisée chez des hommes en vue d'évaluer l'effet de BOSULIF sur la fertilité masculine et la spermatogenèse. Des études chez le rat ont montré une légère diminution de la fertilité des mâles traités par le bosutinib. Chez les rates, on a observé une augmentation du nombre de résorptions embryonnaires et une diminution du nombre d'implantations et d'embryons viables. La dose à laquelle aucun effet indésirable sur la capacité de reproduction des mâles et des femelles n'a été observé a entraîné une exposition correspondant respectivement à 0,5 fois et à 0,2 fois l'exposition chez l'humain en fonction d'une dose clinique de 500 mg (d'après l'ASC du bosutinib libre pour chaque espèce). Dans une étude portant sur le développement périnatal et postnatal du rat, on a observé une diminution du nombre de rats nés, une baisse de la survie postnatale (incluant une fréquence accrue de la perte totale de la portée) et une plus faible croissance de la progéniture après la naissance (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour le développement*). BOSULIF pourrait nuire à la fonction reproductrice et à la fertilité

chez l'humain. Les médecins doivent conseiller les patients des deux sexes en conséquence (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

### **Appareil respiratoire**

Durant les études cliniques, 2,3 % des patients traités par BOSULIF ont fait état de troubles respiratoires graves (notamment dyspnée, épanchement pleural, insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire aigu, hypertension pulmonaire, pneumonite et pneumopathie interstitielle). Dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 400 mg, des troubles respiratoires ont été signalés chez 67 (25 %) patients, dont les manifestations de grade 3 ou 4 suivantes : dyspnée (0,4 %), pneumothorax (0,4 %) et insuffisance respiratoire (0,4 %).

### **Sensibilité et résistance**

#### **Hypersensibilité**

Dans le cadre de l'étude de phase I/II uniquement, des cas d'urticaire, de choc anaphylactique entraînant une hospitalisation et d'hypersensibilité de grade 3 ou 4 ont été rapportés pendant le traitement par BOSULIF. Dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique, on a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont aucun cas grave, chez 5 patients (1,9 %) du groupe bosutinib (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Le risque est plus élevé chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux excipients de la préparation de BOSULIF, notamment le polyéthylèneglycol 3350, le poloxamère 188 ou la povidone.

### **Appareil cutané**

On a signalé de rares cas de syndrome de Stevens-Johnson après la commercialisation de BOSULIF. Cesser le traitement par BOSULIF si la présence de ce trouble est soupçonnée.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Étant donné son mode d'action et les résultats des études sur la toxicité embryofœtale chez la lapine, BOSULIF est tératogène et peut être dangereux pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*). BOSULIF n'a fait l'objet d'aucune étude comparative adéquate chez la femme enceinte. Si BOSULIF est utilisé durant la grossesse, la patiente doit être informée des risques graves auxquels pourrait être exposé le fœtus.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

D'après les résultats d'une étude menée chez l'animal, l'élément radioactif lié au bosutinib est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et qu'un risque possible pour l'enfant allaité ne peut être exclu, les femmes traitées par BOSULIF doivent s'abstenir d'allaiter durant le traitement ou de fournir du lait maternel à leur nourrisson (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de BOSULIF n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

### 7.1.4 Personnes âgées

La nature et la fréquence des manifestations indésirables survenues pendant le traitement étaient en général comparables chez les sujets jeunes (< 65 ans) et chez les sujets âgés (≥ 65 ans). La survenue de manifestations indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement était plus fréquente chez les sujets âgés, mais la nature de ces manifestations était comparable dans les deux groupes.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données d'innocuité fournies dans cette section proviennent d'une évaluation des effets indésirables observés chez 1521 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, de LMC ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur, d'une autre forme de leucémie Ph+ ou de tumeurs solides malignes à un stade avancé qui ont reçu au moins une dose de BOSULIF par voie orale en monothérapie.

Parmi les réactions indésirables graves signalées, on compte le choc anaphylactique (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*), la dépression médullaire, la toxicité gastro-intestinale (diarrhée), la rétention hydrique, l'hépatotoxicité et les éruptions cutanées.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

#### Diagnostic récent de LMC Ph+ en phase chronique

Au total, 268 patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique ont pris au moins 1 dose de bosutinib à 400 mg, administré en monothérapie, dans le cadre d'une étude clinique de phase III à répartition aléatoire. Après un suivi d'au moins 12 mois, la durée de traitement médiane a été de 14,1 mois (extrêmes : 0,3 et 24,7 mois); la dose médiane a été de 391,8 mg/jour.

Les effets indésirables le plus souvent signalés chez ≥ 20 % des patients du groupe bosutinib ont été les suivants : diarrhée (70,1 % des patients), nausées (35,1 %), hausse du taux d'ALAT (30,6 %), thrombopénie (35,1 %), douleur abdominale (25,3 %) et hausse du taux d'ASAT (22,8 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 signalés chez ≥ 5 % des patients du groupe bosutinib ont été les suivants : hausse du taux d'ALAT (19,0 %), hausse du taux de lipase (9,7 %), hausse du taux d'ASAT (9,7 %), thrombopénie (9,0 %), diarrhée (7,8 %), neutropénie (6,0 %) et baisse du nombre de plaquettes (5,6 %).

Le **Tableau 4** montre les effets indésirables (toutes causes confondues) très fréquents (survenus à une fréquence  $\geq 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 signalés dans la population de l'étude de phase III retenue aux fins d'analyse de l'innocuité.

**Tableau 4. Patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et traités par BOSULIF à 400 mg, pour qui ont été signalés des effets indésirables très fréquents ( $\geq 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase III retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Bosutinib à 400 mg LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée n = 268		Imatinib à 400 mg LMC en phase chronique n = 265	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
<b>Tout effet indésirable</b>	96	51	93	36
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>				
Thrombopénie	35	14	20	6
Anémie	19	3	19	5
Neutropénie	11	7	21	12
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée	70	8	34	< 1
Nausées	35	0	38	0
Douleur abdominale	25	2	15	< 1
Vomissements	18	1	16	0
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>				
Fatigue	19	< 1	19	0
Pyrexie	13	< 1	8	0
Asthénie	11	0	6	0
<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies respiratoires	12	< 1	12	< 1

**Tableau 4. Patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et traités par BOSULIF à 400 mg, pour qui ont été signalés des effets indésirables très fréquents ( $\geq 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase III retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Bosutinib à 400 mg LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée n = 268		Imatinib à 400 mg LMC en phase chronique n = 265	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
<b>Épreuves de laboratoire</b>				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	31	19	6	2
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	23	10	6	2
Hausse du taux de lipase	13	10	8	5
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Appétit diminué	10	< 1	6	0
<b>Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs</b>				
Arthralgie	11	< 1	13	0
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	19	1	13	1
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée	26	1	18	2

Remarque : Les effets indésirables sont classés selon le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Abréviations : LMC = leucémie myéloïde chronique; n = nombre de patients.

« Thrombopénie » comprend les termes privilégiés suivants : numération plaquettaire diminuée, thrombopénie.

« Anémie » comprend les termes privilégiés suivants : anémie, hémoglobine diminuée.

« Neutropénie » comprend les termes privilégiés suivants : neutropénie, neutrophiles diminués.

« Douleur abdominale » comprend les termes privilégiés suivants : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible, douleur gastro-intestinale.

« Fatigue » comprend les termes privilégiés suivants : fatigue, malaise.

« Infection des voies respiratoires » comprend les termes privilégiés suivants : infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures.

« Hausse du taux de lipase » comprend les termes privilégiés suivants : hyperlipasémie, hausse du taux de lipase.

« Éruption cutanée » comprend les termes privilégiés suivants : éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse.

Le **Tableau 5** montre les effets indésirables (toutes causes confondues) fréquents (survenus à une fréquence  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 signalés dans la population de l'étude de phase III retenue aux fins d'analyse de l'innocuité.

**Tableau 5. Patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et traités par BOSULIF à 400 mg, pour qui ont été signalés des effets indésirables fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase III retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Bosutinib à 400 mg LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée n = 268		Imatinib à 400 mg LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée n = 265	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
<b>Tout effet indésirable</b>	96	51	93	36
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>				
Leucopénie	6	1	11	3
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Acouphènes	2	0	< 1	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Gastrite	1	0	1	< 1
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>				
Œdème	6	0	17	< 1
Douleur thoracique	3	0	3	0
Douleur	1	0	3	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Fonction hépatique anormale	3	2	1	1
Hépatotoxicité	3	2	< 1	0
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	10	< 1	9	0
Bronchite	3	0	2	< 1
Grippe	3	0	3	< 1

**Tableau 5. Patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et traités par BOSULIF à 400 mg, pour qui ont été signalés des effets indésirables fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase III retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Bosutinib à 400 mg LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée n = 268		Imatinib à 400 mg LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée n = 265	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
Pneumonie	3	< 1	2	< 1
<b>Épreuves de laboratoire</b>				
Hausse du taux sanguin de bilirubine	6	< 1	3	< 1
Hausse du taux sanguin de créatinine	6	0	6	< 1
Hausse du taux d'amylase	5	1	3	1
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	3	< 1	8	2
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	2	< 1	< 1	< 1
Prolongement de l'intervalle QT à l'ECG	1	< 1	3	< 1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Hypophosphatémie	2	< 1	6	3
Hyperkaliémie	1	< 1	2	0
<b>Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs</b>				
Dorsalgie	8	< 1	7	< 1
Myalgie	3	< 1	15	1
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	7	0	7	0
Dysgueusie	1	0	3	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Dyspnée	9	< 1	4	< 1
Toux	8	0	7	0

**Tableau 5. Patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et traités par BOSULIF à 400 mg, pour qui ont été signalés des effets indésirables fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase III retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Bosutinib à 400 mg LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée n = 268		Imatinib à 400 mg LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée n = 265	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
Épanchement pleural	2	0	2	0
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>				
Prurit	9	0	2	0
Acné	2	0	0	0
Urticaire	2	0	1	0
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypertension	5	2	6	2

Remarque : Les effets indésirables sont classés selon le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Abréviations : ECG = électrocardiogramme; LMC = leucémie myéloïde chronique; n = nombre de patients.

Le nombre total de sujets dans la catégorie supérieure ne correspond pas nécessairement à la somme des sujets dans les catégories inférieures, puisqu'un même participant a pu signaler deux effets secondaires ou plus dans la catégorie supérieure. La catégorie de certains termes privilégiés ne suit pas la classification du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

La stratification en fonction de la fréquence est décroissante, selon les colonnes « Tous grades » du tableau.

La colonne « Grade 3/4 » correspond à la toxicité maximale.

« Hausse du taux d'amylase » comprend les termes privilégiés suivants : hausse du taux d'amylase, hyperamylasémie.

« Hausse du taux sanguin de bilirubine » comprend les termes privilégiés suivants : hausse du taux sanguin de bilirubine, hyperbilirubinémie.

« Douleur thoracique » comprend les termes privilégiés suivants : gêne thoracique, douleur thoracique.

« Prolongement de l'intervalle QT à l'ECG » comprend des questions MedDRA normalisées : torsade de pointes/prolongation du QT (recherche étroite).

« Fonction hépatique anormale » comprend les termes privilégiés suivants : anomalie de la fonction hépatique, hypertransaminasémie, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, hausse des résultats aux épreuves de la fonction hépatique, hausse du taux de transaminases.

« Hépatotoxicité » comprend les termes privilégiés suivants : hépatite, hépatite aiguë, hépatite cholestatique, hépatite toxique, hépatotoxicité, trouble du foie.

« Hyperkaliémie » comprend les termes privilégiés suivants : hausse du potassium sanguin, hyperkaliémie.

« Hypertension\* » comprend les termes de haut niveau et privilégiés suivants : terme de haut niveau = hypertension artérielle accélérée et maligne; termes privilégiés = hausse de la tension artérielle en ambulatoire, tension artérielle diastolique élevée, tension artérielle élevée, tension artérielle systolique élevée, hypertension diastolique, hypertension essentielle, hypertension, hypertension labile, hypertension systolique.

« Hypophosphatémie » comprend les termes privilégiés suivants : baisse du phosphore sanguin, hypophosphatémie.

« Leucopénie » comprend les termes privilégiés suivants : leucopénie, globules blancs diminués.

« Œdème » comprend les termes privilégiés suivants : œdème du visage, œdème localisé, œdème, œdème périphérique.

« Pneumonie » comprend les termes privilégiés suivants : pneumonie atypique, pneumonie.

Dans l'étude de phase III menée auprès de patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités par le bosutinib à 400 mg, la médiane du temps écoulé avant la survenue d'une diarrhée (tous grades confondus) était de 3 jours, et la durée médiane de chaque manifestation était de 3 jours. La médiane du temps écoulé avant la hausse du taux d'ALAT ou du taux d'ASAT (tous grades confondus) a été de 32 et de 43 jours, respectivement, et la durée médiane de la hausse a été de 20 et de 15 jours, respectivement.

### **Patients atteints de LAL ou de LMC en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement préalable par un inhibiteur de tyrosine kinase**

Au total, 571 patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) Ph+ en phase chronique (n = 284), en phase accélérée (n = 79) ou en crise blastique (n = 64) et 24 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ qui présentaient une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par un inhibiteur de tyrosine kinase ont participé à l'étude clinique de phase I/II menée auprès d'un seul groupe de sujets. La population retenue aux fins d'analyse de l'innocuité comprenait 570 patients (qui ont reçu au moins une dose de BOSULIF).

Au cours des 4 années ou plus de suivi, la majorité (99,5 %) des patients traités par BOSULIF ont éprouvé au moins un effet indésirable. Les plus fréquents (incidence  $\geq 30$  %) étaient les suivants : diarrhée (81,6 %), nausées (47,0 %), thrombopénie (41,4 %), vomissements (39,1 %), douleur abdominale (38,4 %), éruptions cutanées (32,8 %) et anémie (30,2 %).

Globalement, 77,9 % des patients ont présenté des effets indésirables sévères de grade 3 ou 4, et 44,2 % des patients ont éprouvé des effets indésirables graves. Parmi ces derniers, les plus fréquents (> 2 % de l'ensemble des sujets) étaient les suivants : pneumonie (4,9 %), épanchement pleural (4,7 %), fièvre (3,3 %), thrombopénie (2,5 %), dyspnée (2,3 %), évolution de la maladie et diarrhée (2,1 % pour chacun de ces effets).

Globalement, 134 (24 %) des patients ont cessé définitivement le traitement par le bosutinib pour cause d'effets indésirables survenus pendant le traitement. Parmi ceux qui ont mené le plus souvent à l'abandon du traitement (chez  $\geq 2$  % de l'ensemble des sujets), on compte la thrombopénie (5,3 %) et l'élévation du taux d'ALAT (2,1 %). Globalement, chez 65,3 % des sujets, il a fallu s'abstenir d'administrer au moins une dose à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont le plus souvent (chez  $\geq 4$  % des sujets) entraîné l'omission d'une dose étaient la thrombopénie (21,6 %), la diarrhée (11,6 %), les éruptions cutanées (9,8 %), la neutropénie (8,1 %), les vomissements et l'épanchement pleural (6,0 % pour chaque effet), l'élévation du taux d'ALAT (7,0 %), l'élévation du taux d'ASAT (5,1 %) et l'anémie (4,2 %). Globalement, chez 49 % des sujets, il a fallu au moins une fois réduire la dose administrée pour cause d'effets indésirables survenus pendant le traitement. Parmi ces derniers, ceux qui ont le plus souvent entraîné une réduction de la dose de bosutinib étaient la thrombopénie (13,5 %), les éruptions cutanées (5,4 %) et la diarrhée (4,7 %).

Le **Tableau 6** montre les effets indésirables (toutes causes confondues) très fréquents (survenus à une fréquence  $\geq 10$  %) de tous grades et de grade 3 ou 4 signalés dans la population de l'étude de phase I/II retenue aux fins d'analyse de l'innocuité.

**Tableau 6. Patients atteints de LMC traités par BOSULIF et pour qui ont été signalés des effets indésirables très fréquents ( $\geq 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase I/II retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	LMC EN PC* Résistance ou intolérance à l'imatinib n = 284		LMC EN PC* Résistance ou intolérance à $\geq 2$ ITK n = 119		LMC EN PA* Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 79		LMC EN CB* Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 64	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
<b>Tout effet indésirable</b>	100	69	100	61	100	82	97	70
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>								
Thrombopénie	42	25	38	26	53	44	34	33
Anémie	29	13	20	7	46	33	30	20
Neutropénie	16	10	21	16	19	18	25	23
Leucopénie	13	5	4	< 1	13	6	19	19
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>								
Diarrhée	86	10	83	9	85	4	64	5
Nausées	46	2	48	< 1	46	3	50	2
Douleur abdominale	45	2	36	< 1	34	5	27	8
Vomissement	37	4	38	< 1	44	4	41	3
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>								
Fièvre	27	1	15	0	35	1	39	3
Fatigue	27	2	23	2	22	5	20	5
Œdème	15	< 1	13	0	14	0	14	2
Asthénie	15	2	8	0	14	1	6	0
Douleur thoracique	8	2	6	0	15	3	8	0
<b>Infections et infestations</b>								
Infection des voies respiratoires	14	< 1	15	< 1	15	0	5	0
Rhinopharyngite	13	0	11	0	9	0	2	0
Grippe	10	< 1	10	0	6	0	0	0
Pneumonie	5	4	4	0	14	11	16	9

**Tableau 6. Patients atteints de LMC traités par BOSULIF et pour qui ont été signalés des effets indésirables très fréquents ( $\geq 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase I/II retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	LMC EN PC* Résistance ou intolérance à l'imatinib n = 284		LMC EN PC* Résistance ou intolérance à $\geq 2$ ITK n = 119		LMC EN PA* Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 79		LMC EN CB* Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 64	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
<b>Épreuves de laboratoire</b>								
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	22	8	15	6	14	8	6	2
Baisse du taux d'aspartate aminotransférase	20	4	8	3	15	5	6	0
Hausse du taux sanguin de créatinine	9	< 1	13	0	8	1	5	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>								
Appétit diminué	15	< 1	13	< 1	9	0	19	0
<b>Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs</b>								
Arthralgie	17	1	18	< 1	15	0	13	0
Dorsalgie	13	< 1	12	3	10	1	6	2
<b>Troubles du système nerveux</b>								
Céphalées	19	0	27	3	15	3	20	6
Étourdissements	9	0	15	0	14	1	13	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>								
Toux	23	0	21	0	30	0	13	0
Dyspnée	12	2	12	2	20	9	19	3
Épanchement pleural	11	3	17	5	13	5	5	3
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>								
Éruption cutanée	37	9	30	4	35	4	31	5
Prurit	10	< 1	17	< 1	8	0	6	0

**Tableau 6. Patients atteints de LMC traités par BOSULIF et pour qui ont été signalés des effets indésirables très fréquents ( $\geq 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase I/II retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	LMC EN PC*		LMC EN PC*		LMC EN PA*		LMC EN CB*	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
	Résistance ou intolérance à l'imatinib n = 284		Résistance ou intolérance à $\geq 2$ ITK n = 119		Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 79		Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 64	

\* PC = phase chronique; PA = phase accélérée; CB = crise blastique.

(a) Le nombre total de sujets dans la catégorie supérieure ne correspond pas nécessairement à la somme des sujets dans les catégories inférieures, puisqu'un même participant a pu signaler deux effets secondaires ou plus dans la catégorie supérieure. La catégorie de certains termes privilégiés ne suit pas la classification du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Les effets indésirables sont classés selon le MedDRA.

La stratification en fonction de la fréquence est décroissante, selon les colonnes « Tous grades » du tableau.

La colonne « Grade 3/4 » correspond à la toxicité maximale.

« Douleur abdominale » comprend les termes privilégiés suivants : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible, douleur gastro-intestinale.

« Anémie » comprend les termes privilégiés suivants : anémie, hémoglobine diminuée.

« Douleur thoracique » comprend les termes privilégiés suivants : gêne thoracique, douleur thoracique.

« Fatigue » comprend les termes privilégiés suivants : fatigue, malaise.

« Leucopénie » comprend les termes privilégiés suivants : leucopénie, globules blancs diminués.

« Neutropénie » comprend les termes privilégiés suivants : neutropénie, neutrophiles diminués.

« Œdème » comprend les termes privilégiés suivants : œdème du visage, œdème localisé, œdème, œdème périphérique.

« Éruption cutanée » comprend les termes privilégiés suivants : éruption cutanée, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse.

« Thrombopénie » comprend les termes privilégiés suivants : numération plaquettaire diminuée, thrombopénie.

Le **Tableau 7** montre les effets indésirables (toutes causes confondues) fréquents (survenus à une fréquence  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 signalés dans la population de l'étude de phase I/II retenue aux fins d'analyse de l'innocuité.

**Tableau 7. Patients atteints de LMC traités par BOSULIF et pour qui ont été signalés des effets indésirables fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase I/II retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	LMC EN PC*		LMC EN PC*		LMC EN PA*		LMC EN CB*	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
	Résistance ou intolérance à l'imatinib n = 284		Résistance ou intolérance à $\geq 2$ ITK n = 119		Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 79		Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 64	
<b>Tout effet indésirable</b>	100	69	100	61	100	82	97	70
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>								
Neutropénie fébrile	0	0	2	2	1	1	5	3

**Tableau 7. Patients atteints de LMC traités par BOSULIF et pour qui ont été signalés des effets indésirables fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase I/II retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	LMC EN PC* Résistance ou intolérance à l'imatinib n = 284		LMC EN PC* Résistance ou intolérance à $\geq 2$ ITK n = 119		LMC EN PA* Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 79		LMC EN CB* Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 64	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
<b>Troubles cardiaques</b>								
Épanchement péricardique	3	1	6	3	6	1	2	0
Péricardite	< 1	0	< 1	< 1	1	1	0	0
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>								
Acouphènes	1	0	3	0	0	0	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>								
Gastrite	4	< 1	3	< 1	4	0	3	2
Hémorragie gastro-intestinale	2	< 1	3	0	1	1	5	3
Pancréatite aiguë	1	1	0	0	3	3	0	0
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>								
Douleur	7	< 1	6	0	8	1	8	3
<b>Troubles hépatobiliaires</b>								
Hépatotoxicité	4	1	3	3	0	0	3	0
Fonction hépatique anormale	3	2	2	0	1	0	3	0
<b>Troubles immunitaires</b>								
Hypersensibilité médicamenteuse	< 1	< 1	4	2	1	0	2	0
<b>Infections et infestations</b>								
Bronchite	6	< 1	5,0	< 1	8	0	0	0
<b>Épreuves de laboratoire</b>								
Hausse du taux de lipase	10	7	7	4	8	2,5	5	3
Hausse du taux d'amylase	5	2	5	0	1	0	5	2
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	5	2	2	0	4	0	0	0
Hausse du taux sanguin de bilirubine	4	0	2	< 1	3	0	9	8
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	2	< 1	3	< 1	3	0	0	0
Prolongement de l'intervalle QT à l'ECG	1	< 1	0	0	0	0	2	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>								
Hypophosphatémie	6	2	4	0	6	4	6	3

**Tableau 7. Patients atteints de LMC traités par BOSULIF et pour qui ont été signalés des effets indésirables fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) de tous grades et de grade 3 ou 4 dans la population de l'étude de phase I/II retenue aux fins d'analyse de l'innocuité**

Système, appareil ou organe Terme privilégié	LMC EN PC* Résistance ou intolérance à l'imatinib n = 284		LMC EN PC* Résistance ou intolérance à $\geq 2$ ITK n = 119		LMC EN PA* Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 79		LMC EN CB* Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 64	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)
Hyperkaliémie	3	1	5	< 1	5	1	5	0
Déshydratation	2	0	2	0	4	1	6	0
<b>Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs</b>								
Myalgie	8	0	4	< 1	9	0	9	2
<b>Troubles du système nerveux</b>								
Dysgueusie	2	0	3	0	3	0	2	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>								
Insuffisance rénale	2	< 1	3	2	6	0	2	2
Insuffisance rénale aiguë	2	1	0	0	1	1	5	3
Atteinte rénale	2	< 1	0	0	1	0	0	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>								
Hypertension pulmonaire	1	< 1	< 1	0	0	0	0	0
Insuffisance respiratoire	< 1	< 1	0	0	1	1	5	3
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>								
Acné	4	0	< 1	0	3	0	2	0
Urticaire	2	0	3	< 1	3	0	2	2
Éruption exfoliative	1	0	0	0	1	0	0	0
Éruption iatrogène	< 1	< 1	0	0	3	0	0	0

\* PC = phase chronique; PA = phase accélérée; CB = crise blastique.

Le nombre total de sujets dans la catégorie supérieure ne correspond pas nécessairement à la somme des sujets dans les catégories inférieures, puisqu'un même participant a pu signaler deux effets secondaires ou plus dans la catégorie supérieure. La catégorie de certains termes privilégiés ne suit pas la classification du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Les effets indésirables sont classés selon le MedDRA.

La classification des effets indésirables en fonction de la fréquence est basée sur « Tous grades » de la colonne totale.

La colonne « Grade 3/4 » correspond à la toxicité maximale.

« Hausse du taux d'amylase » comprend les termes privilégiés suivants : hausse du taux d'amylase, hyperamylasémie.

« Hausse du taux sanguin de bilirubine » comprend les termes privilégiés suivants : hausse du taux sanguin de bilirubine, hyperbilirubinémie.

« Prolongement de l'intervalle QT à l'ECG » comprend les termes privilégiés suivants : prolongement de l'intervalle QT à l'ECG (électrocardiographie), syndrome du QT long.

« Hémorragie gastro-intestinale » comprend les termes privilégiés suivants : hémorragie anale, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intestinale, hémorragie gastro-intestinale basse, rectorragie.

« Hépatotoxicité » comprend les termes privilégiés suivants : hépatite toxique, hépatotoxicité, trouble du foie.

« Hyperkaliémie » comprend les termes privilégiés suivants : potassium sanguin augmenté, hyperkaliémie.

« Hausse du taux de lipase » comprend les termes privilégiés suivants : hyperlipasémie, hausse du taux de lipase.

« Pancréatite aiguë » comprend les termes privilégiés suivants : pancréatite, pancréatite aiguë.

« Infection des voies respiratoires » comprend les termes privilégiés suivants : infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures.

Dans l'étude clinique de phase I/II menée auprès d'un seul groupe de patients, la médiane du temps écoulé avant la survenue d'une diarrhée (tous grades confondus) était de 2 jours, et la durée médiane de chaque manifestation était de 2 jours. À la lumière des manifestations indésirables signalées, on a établi que la médiane du temps écoulé avant une hausse du taux d'ALAT et du taux d'ASAT (tous grades confondus) était de 29 et de 30 jours, respectivement, et la durée médiane de la hausse, de 18 jours, dans un cas comme dans l'autre.

### Résultats de l'ECG

Dans l'étude clinique de phase I/II, 1 patient (0,2 %) a présenté des intervalles QTcF (intervalle QT corrigé avec la formule de Fridericia) de plus de 500 ms. Sept patients (1,2 %) ont présenté un allongement de QTcF de plus de 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Les patients ayant dès le départ une maladie cardiovasculaire d'importance ou non maîtrisée, notamment un allongement de QT, ont été exclus des essais cliniques en vertu des critères du protocole.

Dans l'étude de phase III portant sur des patients venant de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et traités avec une dose de 400 mg, 1 patient du groupe bosutinib a présenté un intervalle QTcF (intervalle QT corrigé avec la méthode Fridericia) de plus de 500 ms, comparativement à 0 patient dans le groupe imatinib.

Dans une étude de phase III portant sur des patients venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique et traités avec une dose de 500 mg, 2 patients du groupe BOSULIF (0,8 %) ont présenté un intervalle QTcF de plus de 500 ms. Les patients ayant une maladie cardiovasculaire d'importance ou non maîtrisée, notamment un allongement de l'intervalle QT, avaient été exclus de cette étude. Dans cette population à l'étude, BOSULIF a été associé à des diminutions statistiquement significatives de la fréquence cardiaque de l'ordre d'environ 4 battements par minute par comparaison aux valeurs initiales, après 2 et 3 mois de traitement.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables présentés au **Tableau 8** ont été signalés chez des patients qui ont participé à l'une ou l'autre des études cliniques portant sur BOSULIF. Ils représentent le résultat d'une évaluation des données relatives aux effets indésirables recueillies auprès de 1521 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, de LMC ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur, d'une autre forme de leucémie Ph+ ou de tumeurs solides malignes à un stade avancé qui ont reçu au moins une dose de BOSULIF en monothérapie. Ces effets indésirables sont présentés par appareil, système ou organe et par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : très fréquents ( $\geq 10$  %), fréquents ( $\geq 1$  % et  $< 10$  %), peu fréquents ( $\geq 0,1$  % et  $< 1$  %), rares ( $\geq 0,01$  % et  $< 0,1$  %), très rares ( $< 0,01$  %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 8. Effets indésirables signalés durant le traitement par BOSULIF**

**Données d'innocuité groupées (patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, de LMC ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur, d'une autre forme de leucémie Ph+ ou de tumeurs solides malignes à un stade avancé; N = 1521)**

**Infections et infestations**

Très fréquents	infection des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires), rhinopharyngite
Fréquents	pneumonie (y compris pneumonie, pneumonie atypique), grippe, bronchite

**Troubles sanguins et lymphatiques**

Très fréquents	thrombopénie (y compris baisse de la numération plaquettaire), anémie (y compris baisse du taux d'hémoglobine), neutropénie (y compris baisse du nombre de neutrophiles)
Fréquents	leucopénie (y compris baisse du nombre de globules blancs)
Peu fréquents	neutropénie fébrile, granulopénie

**Troubles du système immunitaire**

Peu fréquents	choc anaphylactique, hypersensibilité au médicament
---------------	---

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Très fréquents	diminution de l'appétit
Fréquents	hyperkaliémie (y compris hausse du taux sanguin de potassium), hypophosphatémie, (y compris baisse du taux sanguin de phosphore), déshydratation

**Troubles du système nerveux**

Très fréquents	céphalées, étourdissements
Fréquents	dysgueusie

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe**

Fréquents	acouphènes
-----------	------------

**Troubles cardiaques**

Fréquents	épanchement péricardique
Peu fréquents	péricardite

**Troubles vasculaires**

Fréquents	hypertension (y compris hausse de la tension artérielle, hausse de la tension artérielle systolique, hypertension essentielle et crise hypertensive)
-----------	--

**Tableau 8. Effets indésirables signalés durant le traitement par BOSULIF**

**Données d'innocuité groupées (patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, de LMC ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur, d'une autre forme de leucémie Ph+ ou de tumeurs solides malignes à un stade avancé; N = 1521)**

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Très fréquents	dyspnée
Fréquents	épanchement pleural
Peu fréquents	œdème pulmonaire aigu, insuffisance respiratoire, hypertension pulmonaire

**Troubles gastro-intestinaux**

Très fréquents	diarrhée, vomissements, douleur abdominale (y compris douleurs dans la partie supérieure ou inférieure de l'abdomen, gêne abdominale, sensibilité abdominale, douleur gastro-intestinale), nausées
Fréquents	gastrite, hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie anale, hémorragie gastrique, hémorragie digestive haute, hémorragie digestive basse, hémorragie rectale)
Peu fréquents	pancréatite aiguë

**Troubles hépatobiliaires**

Fréquents	hépatotoxicité (y compris hépatite toxique, hépatite cytolytique, trouble hépatique), dysfonctionnement hépatique (y compris résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, hausse des résultats aux épreuves de la fonction hépatique, hausse du taux de transaminases)
Peu fréquents	lésion hépatique (y compris lésion hépatique d'origine médicamenteuse)

**Troubles cutanés et sous-cutanés**

Très fréquents	éruption cutanée (y compris éruption maculopapulaire, éruption pruritique, éruption généralisée, éruption papulaire, éruption maculeuse)
Fréquents	urticaire, prurit, acné
Peu fréquents	érythème polymorphe, éruption exfoliative, éruption iatrogène

**Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs**

Très fréquents	arthralgie, dorsalgie
Fréquents	myalgie

**Troubles rénaux et urinaires**

Fréquents	insuffisance rénale aiguë, lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, dysfonctionnement rénal
-----------	--

**Effets généraux ou réaction au point d'administration**

Très fréquents	fatigue (y compris malaise), fièvre, œdème (y compris œdème de la face, œdème localisé, œdème périphérique), asthénie
Fréquents	douleur thoracique (y compris malaise à la poitrine), douleur

**Tableau 8. Effets indésirables signalés durant le traitement par BOSULIF**

**Données d'innocuité groupées (patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, de LMC ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur, d'une autre forme de leucémie Ph+ ou de tumeurs solides malignes à un stade avancé; N = 1521)**

**Épreuves de laboratoire**

Très fréquents	hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de lipase (y compris hyperlipasémie)
Fréquents	hausse du taux sanguin d'amylase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, hausse du taux sanguin de créatine kinase, hausse de la bilirubinémie (y compris hyperbilirubinémie), allongement de QT visible à l'ECG (y compris syndrome du QT long, tachycardie ventriculaire), hausse de la créatininémie

---

Note : les termes privilégiés indiqués entre parenthèses ont été regroupés afin que la fréquence soit plus précise.

**8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Veuillez consulter le **Tableau 8**.

**8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

**Données d'étude clinique**

Le **Tableau 9** dresse la liste de toutes les manifestations indésirables survenues en cours de traitement pendant les études cliniques sur BOSULIF (données groupées), quelles qu'en soient la cause et la fréquence.

**Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Le **Tableau 9** dresse la liste des anomalies sévères ou d'importance clinique dans les résultats d'analyses hématologiques ou biochimiques chez la population de patients ayant reçu au moins une dose de BOSULIF dans l'étude de phase I/II.

**Tableau 9. Pourcentage de patients ayant présenté des anomalies de grade 3 ou 4 potentiellement sévères ou d'importance clinique dans les résultats d'analyses de laboratoire lors de l'étude clinique de phase I/II**

	LMC en PC* Résistance ou intolérance à l'imatinib n = 284	LMC en PC* Résistance ou intolérance à $\geq 2$ ITK n = 119	LMC en PA*, LMC en CB*  Résistance ou intolérance à au moins l'imatinib n = 143
<b>Paramètres hématologiques</b>	%	%	%
Numération plaquettaire < $50 \times 10^9/L$	26	26	57
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles < $1 \times 10^9/L$	15	18	38
Faible taux d'hémoglobine < 80 g/L	14	8	38
<b>Paramètres biochimiques</b>			
ALAT > $5,0 \times$ LSN	12	8	6
ASAT > $5,0 \times$ LSN	5	3	3
Lipasémie > $2 \times$ LSN	12	8	6
Phosphorémie (faible) < 0,6 mmol/L	9	3	7
Bilirubinémie totale (élevée) > $3 \times$ LSN	0	2	3

\* PC = phase chronique; PA = phase accélérée; CB = crise blastique

Le **Tableau 10** dresse la liste des anomalies potentiellement sévères ou d'importance clinique dans les résultats d'analyses hématologiques ou biochimiques dans la population de patients ayant reçu au moins une dose de BOSULIF dans l'étude de phase III.

**Tableau 10. Pourcentage de patients ayant présenté des anomalies de grade 3 ou 4 potentiellement sévères ou d'importance clinique dans les résultats d'analyses de laboratoire lors de l'étude clinique de phase III**

Bosutinib à 400 mg	
LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée	
N = 268	
<b>Paramètres hématologiques</b>	%
Numération plaquettaire < 50 X 10 <sup>9</sup> /L	14
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles < 1 X 10 <sup>9</sup> /L	9
Taux d'hémoglobine (faible) < 80 g/L	7
<b>Paramètres biochimiques</b>	
ALAT > 5,0 x LSN	23
ASAT > 5,0 x LSN	12
Lipasémie > 2 x LSN	13
Phosphorémie (faible) < 0,6 mmol/L	4,5
Bilirubinémie totale (élevée) > 3 x LSN	1

Le **Tableau 11** présente la variation médiane (IC à 90 %) du taux de filtration glomérulaire estimé au fil du temps chez les patients pour qui le taux de créatininémie était connu au début de l'étude de phase I/II (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*).

**Tableau 11. Variation du TFGe au fil du temps en cours de traitement par rapport aux valeurs initiales chez les patients de l'étude de phase I/II**

Moment de l'évaluation (mois)	Total (N = 569)	Variation médiane du TFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) (IC à 90 %)
Début de l'étude	569	s.o.
<b>3</b>	429	-5,29 (-6,26, -4,02)
<b>12</b>	290	-7,55 (-8,29, -4,89)
<b>24</b>	210	-8,54 (-10,07, -6,55)
<b>36</b>	185	-10,92 (-12,92, -8,62)
<b>48</b>	167	-10,51 (-13,57, -9,20)

Le **Tableau 12** présente la variation médiane (IC à 90 %) du taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) au fil du temps chez les patients pour qui le taux de créatininémie était connu au début de l'étude de phase III (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*).

**Tableau 12. Variation du TFGe au fil du temps en cours de traitement par rapport aux valeurs initiales chez les patients de l'étude de phase III**

Moment de l'évaluation (mois)	Total (N = 268)	Variation médiane du TFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) (IC à 95 %)
Début de l'étude	267	s.o.
3	247	-4,9 (-6,9, -2,4)
12	216	-11,1 (-12,9, -9,2)

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles cutanés et sous-cutanés : On a signalé de rares cas de syndrome de Stevens-Johnson après la commercialisation de BOSULIF.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Les inhibiteurs puissants et modérés de la CYP3A augmentent l'exposition à BOSULIF. Éviter l'emploi concomitant de tels inhibiteurs.
- Les inducteurs puissants et modérés de la CYP3A diminuent l'exposition à BOSULIF. Éviter l'emploi concomitant de tels inducteurs.

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Selon des études in vitro sur des microsomes de foie humain, la CYP3A4 est la principale isoenzyme du cytochrome P450 qui assure la biotransformation du bosutinib. Les isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A5 n'interviennent pas dans ce processus. Les mono-oxygénases à flavine FMO1, FMO3 et FMO5 peuvent catalyser la biotransformation du bosutinib en son dérivé N-oxyde.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

#### Alcool

Les interactions possibles entre le bosutinib et l'alcool n'ont fait l'objet d'aucune étude.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Médicaments pouvant augmenter la concentration plasmatique du bosutinib

**Inhibiteurs de la CYP3A** : Éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la CYP3A (comprenant, sans s'y limiter : bocéprévir, clarithromycine, conivaptan, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, troléandomycine, voriconazole) ou d'inhibiteurs modérés de la CYP3A (comprenant, sans s'y limiter : amprénavir, aprépitant, atazanavir, cimétidine, ciprofloxacine, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, imatinib, vérapamil,

produits renfermant des extraits de pamplemousse, de carambole, de grenade, d'orange de Séville ou d'autres fruits semblables dont on sait qu'ils inhibent la CYP3A4) avec BOSULIF, car il peut s'ensuivre une hausse de la concentration plasmatique du bosutinib.

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'on administre en concomitance des inhibiteurs légers de la CYP3A et BOSULIF.

Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'opter pour un médicament concomitant de rechange qui est exempt ou presque d'effet inhibiteur sur la CYP3A4.

Lors d'une étude menée auprès de 24 sujets en santé, dans le cadre de laquelle 5 doses quotidiennes de 400 mg de kétoconazole (un inhibiteur puissant de la CYP3A) ont été administrées en concomitance avec une dose unique de 100 mg de BOSULIF, le kétoconazole a entraîné une augmentation de la  $C_{max}$  de BOSULIF par un facteur de 5,2 (IC à 90 % : 4,3, 6,2) et de l'ASC plasmatique de BOSULIF par un facteur de 8,6 (IC à 90 % : 7,5, 9,9), comparativement à BOSULIF administré seul, à jeun.

Dans une étude menée auprès de 20 sujets en santé durant laquelle une dose unique de 125 mg d'aprépitant (un inhibiteur modéré de la CYP3A) a été administrée en concomitance avec une dose unique de 500 mg de BOSULIF, l'aprépitant a entraîné une augmentation de la  $C_{max}$  du bosutinib par un facteur de 1,5 (IC à 90 % : 1,3, 1,8) et de l'ASC plasmatique du bosutinib par un facteur de 2,0 (IC à 90 % : 1,7, 2,4) durant une période d'évaluation pharmacocinétique de 5 jours, comparativement à BOSULIF administré seul, avec des aliments.

D'après les résultats d'études in vitro sur les protéines de transport, le bosutinib est un substrat de la P-glycoprotéine, de la BCRP et de la MRP, qui agissent comme des pompes d'efflux. Des interactions entre BOSULIF et les inhibiteurs des protéines de transport qui agissent comme des pompes d'efflux sont possibles lorsqu'ils sont administrés en concomitance.

### **Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique du bosutinib**

**Inducteurs de la CYP3A** : Éviter l'emploi concomitant d'inducteurs puissants de la CYP3A (comprenant, sans s'y limiter : carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine) ou d'inducteurs modérés de la CYP3A (comprenant, sans s'y limiter : bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) avec BOSULIF.

L'importante diminution de l'exposition au bosutinib résultant de l'administration de BOSULIF avec de la rifampicine (un inducteur puissant de la CYP3A) porte à penser que l'augmentation de la dose de BOSULIF lorsqu'il est administré avec des inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A est peu susceptible de contrebalancer adéquatement cette diminution.

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'on administre en concomitance des inducteurs légers de la CYP3A et BOSULIF.

L'administration concomitante d'une dose unique de 500 mg de BOSULIF et de six doses quotidiennes de 600 mg de rifampicine à 24 sujets en santé a entraîné une diminution de l'exposition au bosutinib; la  $C_{max}$  et l'ASC plasmatiques ont diminué de 14 % (IC à 90 % : 12,0, 16,0) et de 6 % (IC à 90 % : 5,0, 7,0), respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque BOSULIF était administré seul avec de la nourriture.

**Inhibiteurs de la pompe à protons** : La prudence s'impose lorsque BOSULIF est administré en concomitance avec des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). L'emploi d'antiacides à courte durée d'action devrait être envisagé en remplacement des IPP, et les moments où chacun de ces agents est administré devraient être espacés (p. ex., prendre BOSULIF le matin et les antiacides en soirée), dans la mesure du possible. La solubilité aqueuse de BOSULIF in vitro dépend du pH. Lorsqu'une dose unique

de 400 mg de BOSULIF a été administrée par voie orale avec des doses multiples de 60 mg de lansoprazole (un IPP) dans une étude menée auprès de 24 sujets en santé et à jeun, la  $C_{max}$  et l'ASC du bosutinib ont diminué de 54 % (IC à 90 % : 42,0, 70,0) et de 74 % (IC à 90 % : 60,0, 90,0), respectivement, par rapport aux valeurs associées à l'administration de BOSULIF seul.

### **Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le bosutinib**

**Substrats des isoenzymes du cytochrome P450 :** Les résultats d'une étude in vitro portent à croire qu'il est peu probable que des interactions médicament-médicament se produisent en raison d'un effet inducteur de BOSULIF sur la biotransformation des médicaments qui sont des substrats de la CYP1A2, de la CYP2B6, de la CYP2C9, de la CYP2C19 et de la CYP3A4.

In vitro, le bosutinib a inhibé la CYP2C19, la CYP2D6 et les CYP3A4/5 lorsque la concentration plasmatique du médicament était de 26 à 71 fois plus élevée que la  $C_{max}$  obtenue chez l'humain après l'administration de 500 mg une fois par jour.

Les résultats d'études menées in vitro indiquent qu'il est peu probable que le bosutinib inhibe l'activité de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, circulation générale), des polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3, des transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3, et des transporteurs de cations organiques OCT1 et OCT2, lorsqu'il est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique. Il est cependant possible qu'il inhibe l'activité de la protéine BCRP dans le tractus gastro-intestinal et du transporteur OCT1.

### **Antiarythmiques et autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT**

L'emploi concomitant de BOSULIF et d'un autre médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc est à proscrire. Les médicaments ayant été associés à un allongement de QT/QTc et/ou à des torsades de pointes sont énumérés ci-dessous (liste non exhaustive). Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées quand certains médicaments de ces classes, mais pas nécessairement tous, ont été mis en cause dans l'allongement de QT ou de QTc et/ou l'apparition de torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide)
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dronédarone, ibutilide)
- antiarythmiques de classe 1C (p. ex., flécaïnide, propafénone)
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone)
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline])
- opioïdes (p. ex., méthadone)
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus)
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine)
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine)
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- dompéridone
- antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (p. ex., dolasétron, ondansétron)
- inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib)
- inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex., vorinostat)
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénrgiques (p. ex., salmétérol, formotérol) (voir 7 MISES EN

**GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Allongement de l'intervalle QT/QTc)**

**L'emploi concomitant de BOSULIF\* et de médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes, dont voici quelques exemples, est à proscrire :**

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés
- laxatifs et lavements
- amphotéricine B
- corticostéroïdes à fortes doses

Les listes ci-dessus de médicaments pouvant interagir avec BOSULIF ne sont pas complètes. Il faut consulter des sources d'information à jour afin de se renseigner sur les médicaments récemment homologués qui allongent l'intervalle QT/QTc, inhibent l'activité d'enzymes métabolisantes ou de protéines de transport, ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que sur la découverte récente de tels effets exercés par des médicaments plus anciens.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

L'administration à des sujets en santé de 400 mg de BOSULIF avec un repas a fait augmenter la  $C_{max}$  et l'ASC de BOSULIF par un facteur de 1,8 et de 1,7, respectivement (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et Fonction rénale*). La prise de BOSULIF sans nourriture peut faire diminuer la biodisponibilité du médicament.

La consommation de produits et de jus renfermant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade, de l'orange de Séville ou d'autres fruits semblables dont on sait qu'ils inhibent la CYP3A4 doit être évitée en tout temps, car il pourrait s'ensuivre une augmentation de la concentration plasmatique de BOSULIF.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Le millepertuis est un inducteur puissant de la CYP3A4. Éviter l'emploi concomitant d'inducteurs puissants de la CYP3A et de BOSULIF, car cela pourrait entraîner une diminution de la concentration plasmatique de BOSULIF (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les effets de BOSULIF sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

BOSULIF appartient à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase. Il inhibe l'activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, qui favorise l'apparition de la LMC, et celle de kinases de la famille Src, telles que Src, Lyn et Hck, qui interviennent dans les voies de signalisation activées par Bcr-Abl. Des études de modélisation indiquent que BOSULIF se lie au domaine kinase de Bcr-Abl. BOSULIF inhibe également d'autres familles de kinases comme Eph, Tec et Ste20. BOSULIF exerce des effets inhibiteurs minimes sur le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et sur c-Kit (protéine-tyrosine kinase Kit).

BOSULIF exerce une activité antileucémique puissante sur les cellules leucémiques dépendantes de Bcr-Abl qui sont résistantes à l'imatinib et sur celles qui y sont sensibles. Par ailleurs, dans des études in vitro, BOSULIF a inhibé la prolifération et la survie de lignées cellulaires établies de LMC, de lignées

cellulaires de LAL Ph+ et de cellules primitives de LMC prélevées directement sur des patients. BOSULIF a inhibé 16 des 18 formes mutantes de Bcr-Abl résistantes à l'imatinib exprimées par des lignées de cellules myéloïdes murines, mais n'a pas inhibé la forme T315I. Le traitement par le bosutinib a réduit le volume des tumeurs myéloïdes qui se développaient chez des souris nude et a inhibé la croissance de tumeurs myéloïdes murines qui exprimaient des formes mutantes de Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. BOSULIF inhibe également le récepteur tyrosine kinase c-Fms, les récepteurs EphA et EphB, les kinases des familles Trk, Axl et Tec, certains membres de la famille ErbB, la protéine-tyrosine kinase non réceptrice Csk, les sérine/thréonine kinases de la famille Ste20 et deux protéines kinases dépendantes de la calmoduline.

## 10.2 Pharmacodynamie

### Allongement de l'intervalle QT/QTc

Les effets de l'administration d'une dose unique de 500 mg de BOSULIF sur l'intervalle QT corrigé ( $QTcF = QT/RR^{0,33}$ ) ont été évalués dans le cadre d'une étude en deux parties (partie A et partie B).

La partie A était une étude à double insu (dans le cas du bosutinib) avec répartition aléatoire et permutation en 3 périodes dans laquelle des hommes en bonne santé (N = 58) ont reçu des doses uniques de 500 mg de bosutinib, de placebo ou de 400 mg de moxifloxacine avec de la nourriture. La différence maximale entre le traitement par le bosutinib à 500 mg et le placebo quant au QTcF a été de 2,46 ms (IC à 90 % : 0,54, 4,38) et elle a été observée après 8 heures. Les résultats de la partie A ne peuvent être extrapolés à l'état d'équilibre, puisque les concentrations plasmatiques maximales observées après l'administration d'une dose unique de 500 mg ( $C_{max}$  moyenne :  $114 \pm 39,8$  ng/mL) ne représentaient que 42 à 57 % des concentrations plasmatiques maximales observées à l'état d'équilibre dans la population cible traitée par le bosutinib à 500 mg ( $C_{max}$  moyenne : 200-273 ng/mL).

La partie B était une étude à double insu (dans le cas du bosutinib) avec répartition aléatoire et permutation en 2 périodes dans laquelle des hommes en bonne santé (N = 54) ont reçu une dose unique du produit à l'étude (bosutinib à 500 mg ou placebo) en concomitance avec du kétoconazole, avec de la nourriture. Le jour - 1 de chaque période, le kétoconazole a été administré à raison d'une dose unique de 400 mg par jour par voie orale. Le jour 1, les sujets ont reçu 500 mg de bosutinib ou un placebo en concomitance avec 400 mg de kétoconazole après avoir mangé. Puis, les jours 2 et 3, ils ont reçu une dose unique de 400 mg de kétoconazole par voie orale. La partie B ne comportait pas de phase initiale sans traitement, et aucun groupe n'a reçu le placebo seul. La différence maximale moyenne entre les groupes kétoconazole + bosutinib et kétoconazole + placebo quant à l'intervalle QTcF était de 7,36 ms (IC à 90 % : 5,09, 9,63), et elle a été observée après 8 heures, le jour 1. La  $C_{max}$  moyenne de bosutinib atteinte après l'administration d'une dose unique de 500 mg en présence de kétoconazole était de  $326 \pm 77,2$  ng/mL.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent être exposés à un risque accru d'allongement de QT/QTc. Dans une étude comportant l'administration d'une dose unique (200 mg) de bosutinib par voie orale à des patients qui n'étaient pas atteints de LMC, un allongement de QTc est survenu au cours du traitement chez 50 % des patients qui présentaient une insuffisance hépatique (classes A, B ou C de Child-Pugh) et chez 11 % des volontaires sains auxquels on les avait appariés. En outre, il semble que la fréquence, l'ampleur et la durée des allongements de QTc augmentaient avec la gravité de l'insuffisance hépatique. En effet, après le traitement, on a observé un allongement de QTc chez les 6 patients qui étaient atteints d'une insuffisance hépatique de classe C au début de l'étude, alors que cette anomalie n'a été observée que chez 1 des 6 patients atteints d'insuffisance hépatique de classe A et chez 2 des 6 patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B. Dans le groupe de patients atteints d'insuffisance hépatique de classe C (n = 6), l'allongement de QTc a été enregistré 3 heures

après l'administration du bosutinib et il a persisté jusqu'au jour 4, voire plus longtemps, chez 5 patients. La seule exception a été un patient dont l'intervalle QTc atteignait déjà 450 ms le jour 1, avant l'administration du bosutinib. L'allongement relatif maximal de l'intervalle QTc par rapport au début de l'étude était de 48 ms; il a été mesuré chez un patient atteint d'insuffisance hépatique de classe C. Cela dit, l'intervalle QTc n'a dépassé 500 ms chez aucun des volontaires ayant participé à cette étude.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 13. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de BOSULIF mesurés à l'état d'équilibre après l'administration orale de 15 doses quotidiennes consécutives de 400 mg, de 500 mg ou de 600 mg à des patients atteints de LMC qui n'étaient pas à jeun**

Dose (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>½</sub> (h)	ASC <sub>0-24 h</sub> (ng•h/mL)	Clairance (CL/F) (L/h)
400	3	146 (20)	46,0 (32,3)	2720 (442)	150 (23)
500	3	200 (12)	21,7 (4,6)	3650 (425)	138 (17)
600	10	208 (73)	25,9 (24,9) <sup>a</sup>	3630 (1270) <sup>b</sup>	185 (66) <sup>b</sup>

Les données présentées sont des moyennes (écart-type).

(a) n = 7

(b) n = 9

#### Absorption

Après l'administration par voie orale d'une dose unique (500 mg) de BOSULIF avec des aliments, la biodisponibilité absolue de ce médicament s'établissait à 34 %. L'absorption a été relativement lente chez des sujets sains; le temps médian écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale (t<sub>max</sub>) a été de 6 heures. Chez des sujets en bonne santé ayant reçu une dose unique de bosutinib (400 mg) avec des aliments, la C<sub>max</sub> moyenne (écart-type [É.-T.]) était de 90 (24) ng/mL et l'ASC moyenne (É.-T.), de 2060 (448) ng•h/mL. Chez des sujets en bonne santé ayant reçu une dose unique de bosutinib (500 mg) avec des aliments, la C<sub>max</sub> moyenne (É.-T.) était de 112 (29) ng/mL et l'ASC moyenne (É.-T.), de 2740 (790) ng•h/mL.

La prise concomitante de nourriture a multiplié la C<sub>max</sub> du bosutinib par 1,8 et son ASC par 1,7 par rapport à la prise de ce médicament à jeun. Chez des sujets atteints de LMC ayant reçu 15 doses quotidiennes de bosutinib en comprimé (400 mg) avec des aliments, la C<sub>max</sub> moyenne (É.-T.) du bosutinib était de 146 (20) ng/mL et l'ASC moyenne (É.-T.), de 2720 (442) ng•h/mL. Chez des sujets atteints de LMC ayant reçu 15 doses quotidiennes de bosutinib en comprimé (500 mg) avec des aliments, la C<sub>max</sub> moyenne (É.-T.) du bosutinib était de 200 (12) ng/mL et l'ASC moyenne (É.-T.), de 3650 (425) ng•h/mL.

L'hydrosolubilité du bosutinib est fonction du pH in vitro. Le lansoprazole réduit l'exposition au bosutinib (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

#### Distribution

Après l'administration d'une dose unique de BOSULIF (120 mg) par voie intraveineuse (i.v.) à des sujets sains, le volume de distribution moyen du bosutinib (± É.-T.) s'est établi à 2441 (796) L, ce qui indique

une importante distribution extravasculaire et/ou une faible biodisponibilité orale. Dans une étude menée chez le rat, le bosutinib n'a pas traversé la barrière hémato-encéphalique.

Le bosutinib s'est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines in vitro (94 %) et ex vivo (96 %) dans des études menées auprès de sujets sains. Le taux de liaison protéique ne dépend pas de la concentration.

### **Métabolisme**

Les résultats d'études in vitro sur des microsomes de foie humain indiquent que la CYP3A4 est la principale isoenzyme du CYP450 qui assure la biotransformation du bosutinib. Les isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A5 n'interviennent pas dans ce processus. Les mono-oxygénases à flavine FMO1, FMO3 et FMO5 peuvent catalyser la biotransformation du bosutinib en son dérivé *N*-oxyde. Selon les résultats d'études in vitro et in vivo, chez l'humain, le bosutinib (molécule mère) est principalement métabolisé dans le foie par la CYP3A4. Après l'administration de doses uniques ou de doses multiples de BOSULIF (400 ou 500 mg) à des humains, il semble que les principaux métabolites circulants de ce médicament aient été le bosutinib oxychloré (M2) et le bosutinib *N*-déméthylé (M5); on a aussi retrouvé du *N*-oxyde de bosutinib (M6) dans la circulation, dans une moindre mesure. Les taux d'exposition générale au bosutinib *N*-déméthylé et au bosutinib oxychloré correspondaient respectivement à 25 % et à 19 % des taux d'exposition générale à la molécule mère. Au cours d'un test de prolifération des fibroblastes transformés par Src indépendante de l'ancrage, les trois métabolites circulants du bosutinib ont exercé une activité  $\leq 5$  % à celle de ce dernier. Le bosutinib sous forme inchangée et le bosutinib *N*-déméthylé sont les principales substances qui ont été retrouvées dans les fèces.

### **Élimination**

Chez 14 sujets en bonne santé ayant reçu une dose unique de bosutinib (120 mg) par voie intravasculaire, la demi-vie d'élimination terminale moyenne du bosutinib, la  $t_{1/2}$ , (É.-T.) était de 35,5 (8,5) heures et la clairance (CL) moyenne (É.-T.) du bosutinib, de 63,6 (14,1) L/h. Chez six hommes en bonne santé ayant reçu par voie orale une dose unique de bosutinib marqué au  $^{14}\text{C}$ , on a récupéré en moyenne 94,6 % de la substance radioactive totale administrée en l'espace de 9 jours : 91,3 % s'est retrouvé dans les fèces, la principale voie d'excrétion, et 3,29 % s'est retrouvé dans l'urine. L'excrétion était rapide, puisqu'on a récupéré 75 % de la dose administrée en l'espace de 96 heures. Chez les sujets en bonne santé, l'excrétion du bosutinib sous forme inchangée dans l'urine était faible : elle correspondait à environ 1 % de la dose administrée.

### **Linéarité / non-linéarité**

L'administration orale de doses uniques croissantes de bosutinib (de 200 à 800 mg) avec des aliments à des sujets en bonne santé a révélé que la  $C_{\max}$  et l'ASC du bosutinib augmentaient toutes les deux de façon linéaire en fonction de la dose administrée. Dans une étude prévoyant une augmentation graduelle de la dose de bosutinib administrée avec des aliments à des patients atteints de LMC, à l'état d'équilibre (qui est atteint en une quinzaine de jours), l'augmentation de la  $C_{\max}$  et de l'ASC du bosutinib a été moins que proportionnelle à la dose lorsque cette dernière était comprise entre 500 et 600 mg (**Tableau 11**). Il se peut que l'on ne puisse fournir qu'une interprétation limitée des données relatives à la proportionnalité de l'exposition au bosutinib et de la dose administrée à l'état d'équilibre, compte tenu du faible nombre de participants à l'étude et de la forte variabilité interindividuelle observée. D'après une analyse de la pharmacocinétique du bosutinib réalisée auprès de patients atteints de cancer, l'exposition au bosutinib devrait en principe augmenter proportionnellement à la dose lorsque ce médicament est administré avec des aliments à des doses comprises entre 200 et 600 mg.

## Populations particulières et états pathologiques

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de BOSULIF n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucune différence d'ordre pharmacocinétique liée à l'âge n'a été observée chez les personnes âgées. Aucune recommandation posologique particulière n'est nécessaire chez les personnes âgées.

**Insuffisance hépatique :** Le bosutinib est principalement métabolisé dans le foie. Les patients dont les taux d'ALAT ou d'ASAT étaient > 2,5 fois la LSN (ou > 5 fois, si la maladie était en cause) ou dont la bilirubinémie était > 1,5 fois la LSN ont été exclus des études cliniques.

Les effets de l'administration orale d'une dose unique de BOSULIF (200 mg) avec des aliments ont été évalués dans le cadre d'une étude menée auprès de 18 patients atteints d'insuffisance hépatique (classes A, B ou C de Child-Pugh) et des 9 sujets en bonne santé auxquels ils avaient été appariés. La  $C_{max}$  et l'ASC du bosutinib ont été multipliées par 2,4 et par 2,3 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe A, elles ont doublé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B, et elles ont été multipliées par 1,5 et par 1,9 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe C. La demi-vie du bosutinib a été multipliée par 1,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe A et elle a doublé chez ceux qui étaient atteints d'insuffisance hépatique de classe B ou C. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la CL/F a diminué de 45 % (classe A), de 50 % (classe B) ou de 52 % (classe C) par rapport à celle que l'on a observée chez les sujets en bonne santé (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

**Insuffisance rénale :** Dans le cadre d'un essai portant exclusivement sur l'insuffisance rénale, une dose unique de BOSULIF (200 mg) a été administrée avec des aliments à 26 sujets exempts de LMC qui présentaient une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et aux 8 volontaires sains auxquels ils avaient été appariés. On a établi la gravité de l'insuffisance rénale en se basant sur la ClCr (calculée au moyen de l'équation Cockcroft-Gault) : une ClCr < 30 mL/min correspondait à une insuffisance rénale sévère, une ClCr ≥ 30 mL/min et ≤ 50 mL/min, à une insuffisance rénale modérée, et une ClCr > 50 mL/min et ≤ 80 mL/min, à une insuffisance rénale légère. L'ASC a augmenté de 35 % (IC à 90 % : -1,0, 85,0) chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et de 60 % (IC à 90 % : 16,0, 121,0) chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère par rapport à l'ASC observée chez les volontaires sains. En revanche, on n'a pas constaté de variation de l'exposition au bosutinib en présence d'insuffisance rénale légère. Compte tenu de la pharmacocinétique linéaire du bosutinib, l'administration d'une dose quotidienne de 400 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et de 300 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère devrait se traduire par une aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps s'établissant respectivement à 108 % et à 96 % de celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui reçoivent une dose quotidienne de 500 mg. La demi-vie du bosutinib mesurée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, qu'elle soit légère (57 heures), modérée (55 heures) ou sévère (57 heures), était semblable à celle mesurée chez les volontaires sains (54 heures). La CL/F du bosutinib s'est établie à 3021 mL/min chez les volontaires sains, à 2965 mL/min chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, à 2238 mL/min chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et à 1892 mL/min chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à une température comprise entre 20 et 25 °C.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Sans objet

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

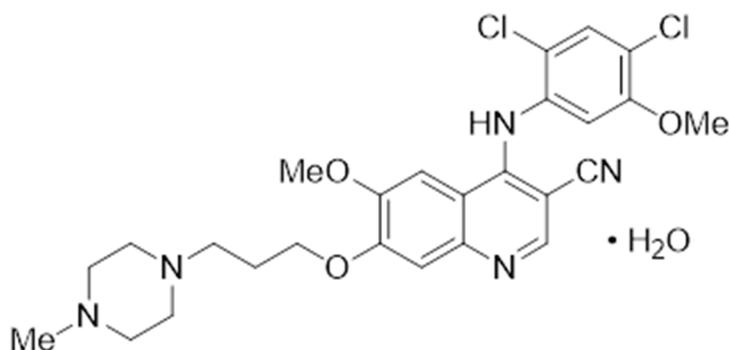
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : bosutinib

Nom chimique : 4-[(2,4-dichloro-5-méthoxyphényl)amino]-6-méthoxy-7-[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propoxy]-3-quinoléinencarbonitrile, hydrate (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3 \cdot H_2O$  (monohydrate) et 548,46 (monohydrate), soit l'équivalent de 530,46 (anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le monohydrate de bosutinib se présente sous la forme d'une poudre blanche à jaunâtre. À pH physiologique, sa solubilité est fonction du pH. Le bosutinib est très soluble lorsque le pH est  $\leq 5$ , mais sa solubilité diminue rapidement lorsque le pH est  $> 5$ .

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

##### Patients venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique

Une étude de supériorité de phase III, multicentrique et ouverte, comportant deux groupes de traitement, a été menée pour comparer l'efficacité et l'innocuité du bosutinib administré seul, à raison de 400 mg 1 fois par jour, à celles de l'imatinib administré seul, à raison de 400 mg 1 fois par jour, chez des adultes venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique. Dans le cadre de l'étude, 536 patients qui venaient de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ ou Ph- en phase chronique (population en intention de traiter [ITT]) ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement (268 patients dans chaque groupe), y compris 487 patients atteints de LMC Ph+ exprimant les transcrits b2a2 et/ou b3a2 et des valeurs initiales de Bcr-Abl  $> 0$  au début de l'étude (population en intention de traitée modifiée [mITT]).

Parmi les patients exclus de la population mITT, on retrouve 12 patients atteints de LMC Ph- (c.-à-d. 0 sur  $\geq 10$ -99 métaphases au début de l'étude; 6 dans chaque groupe de traitement), 8 patients exprimant des transcrits atypiques (3 traités par le bosutinib et 5 traités par l'imatinib) et 31 patients

de statut inconnu quant au chromosome Philadelphie (13 traités par le bosutinib et 18 traités par l'imatinib, y compris 2 patients traités par l'imatinib figurant aussi dans la liste des patients exprimant des transcrits atypiques).

L'objectif principal consistait à comparer la proportion de patients de la population mITT démontrant le paramètre d'évaluation principal en ayant obtenu une réponse moléculaire majeure (RMM) après 12 mois (48 semaines), dans le groupe bosutinib et dans le groupe imatinib. La réponse moléculaire majeure a été définie comme l'obtention d'un rapport Bcr-Abl  $\leq 0,1$  % (correspondant à une réduction  $\geq 3$  logs par rapport aux valeurs initiales normalisées) comprenant un minimum de 3000 transcrits Abl détectés, selon l'évaluation du laboratoire central. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité secondaires comprenaient la RMM après 18 mois, la durée de la RMM, la réponse cytogénétique complète (RCC) après 12 mois, la durée de la RCC, le taux de survie sans événement et la survie globale. La réponse cytogénétique complète a été définie comme l'absence de métaphases Ph+ lors de l'analyse de bandes chromosomiques d'au moins 20 métaphases provenant d'une biopsie de la moelle osseuse ou la RMM en l'absence d'une évaluation cytogénétique adéquate. Les valeurs *p* des paramètres d'évaluation autres que la RMM après 12 mois et la RCC après 12 mois n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples.

Les caractéristiques initiales de la population mITT étaient bien équilibrées entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne l'âge (l'âge médian était de 52 ans dans le groupe bosutinib et de 53 ans dans le groupe imatinib; dans ces groupes, 19,5 % et 17,4 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, respectivement), le sexe (femmes : 42,3 % et 44 %, respectivement) et l'origine ethnique (caucasiens : 77,6 % et 77,2 %, asiatiques : 12,2 % et 12,4 %, noirs ou afro-américains : 4,1 % et 4,1 % et autres : 5,7 % et 5,8 %, respectivement). Les caractéristiques initiales étaient similaires dans la population ITT.

#### **Patients atteints de LAL Ph+ ou de LMC Ph+ en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement préalable par un inhibiteur de tyrosine kinase**

On a mené une étude multicentrique ouverte de phase I/II comportant un seul groupe de traitement afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de BOSULIF à 500 mg une fois par jour chez des patients atteints de LMC et présentant une résistance ou une intolérance à l'imatinib, qui ont été divisés en trois cohortes (phase chronique, phase accélérée et crise blastique). Selon le cas, ces patients n'avaient été exposés qu'à l'imatinib ou avaient reçu de l'imatinib, puis du dasatinib et/ou du nilotinib. Par « résistance à l'imatinib », on entendait l'absence d'amélioration des paramètres hématologiques ou l'incapacité à maintenir une telle amélioration pendant 4 semaines; l'incapacité d'obtenir une réponse hématologique complète (RHC) au bout de 3 mois, une réponse cytogénétique au bout de 6 mois ou une réponse cytogénétique majeure (RCM) au bout de 12 mois; une reprise de l'évolution de la LMC après l'obtention d'une réponse cytogénétique ou hématologique; ou la présence d'une mutation du gène *Bcr-Abl* associée à une résistance à l'imatinib. L'intolérance à l'imatinib était définie comme l'incapacité à tolérer l'imatinib en raison de ses effets toxiques, ou une reprise de l'évolution de la LMC malgré la prise d'imatinib associée à l'impossibilité d'augmenter la dose administrée en raison du risque de toxicité. Les définitions de la résistance et de l'intolérance au dasatinib et au nilotinib étaient semblables à celles qui avaient été établies pour l'imatinib.

L'étude avait pour principal objectif de déterminer le taux de RCM après 24 semaines chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui présentaient une résistance à l'imatinib et qui n'avaient été exposés qu'à cet agent (cohorte de l'analyse du paramètre principal). Les objectifs secondaires étaient l'estimation du taux de RCM après 24 semaines chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui présentaient une intolérance à l'imatinib et qui n'avaient été exposés qu'à cet agent, l'estimation du taux de RCM après 24 semaines chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui avaient

été traités par l'imatinib et qui présentaient par ailleurs une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib, et l'estimation de la réponse hématologique globale (RHG) après 48 semaines chez les patients atteints de LMC en phase accélérée ou de LMC en crise blastique qui avaient reçu au moins un inhibiteur de tyrosine kinase, dont l'imatinib.

Aux fins de l'analyse finale ( $\geq 4$  ans de suivi), les paramètres clés d'évaluation de l'efficacité étaient les taux de réponse cytogénétique complète (RCC), de RCM et de RHG; la médiane du délai écoulé jusqu'à l'obtention d'une réponse et la durée de la réponse; l'évolution vers la phase accélérée ou la crise blastique, la survie sans évolution (SSE) et la survie globale (SG).

Le **Tableau 14** fait état de la durée du traitement par BOSULIF et de celle du suivi dans l'analyse finale.

**Tableau 14. Durée du traitement par BOSULIF et du suivi**

	LMC en PC		LMC en PA n = 79	LMC en CB n = 64
	Traitement préalable par l'IM n = 284	IM + (D ou NI) n = 119		
Temps minimum écoulé avant la prise de l'instantané de la base de données, mois	60	48	48	48
Durée médiane du suivi, mois (min.-max.)	43,8 (0,6-96,3)	30,6 (0,3-93,4)	28,1 (0,3-88,6)	10,4 (0,4-79,9)
Durée médiane du traitement, mois (min.-max.)	25,6 (0,2-96,3)	8,3 (0,2-93,2)	10,2 (0,1-88,6)	2,8 (0,03-61,6)

Abréviations : CB = crise blastique; PA = phase accélérée; PC = phase chronique; D = dasatinib; IM = imatinib; NI = nilotinib

### LMC en phase chronique n'ayant été traitée que par l'imatinib

**Tableau 15. Caractéristiques initiales et caractéristiques démographiques des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui avaient déjà été traités par l'imatinib seulement**

Caractéristiques	Résistance à l'imatinib n = 195	Intolérance à l'imatinib n = 89	Total n = 284
Sexe, n (%)			
Femmes	82 (42,1)	53 (59,6)	135 (47,5)
Hommes	113 (57,9)	36 (40,4)	149 (52,5)
Origine ethnique/race, n (%)			
Asiatique	41 (21,0)	21 (23,6)	62 (21,8)
Race noire	11 (5,6)	5 (5,6)	16 (5,6)
Autres <sup>a</sup>	12 (6,2)	8 (9,0)	20 (7)
Race blanche	131 (67,2)	55 (61,8)	186 (65,5)
Groupe d'âge, n (%)			

**Tableau 15. Caractéristiques initiales et caractéristiques démographiques des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui avaient déjà été traités par l'imatinib seulement**

Caractéristiques	Résistance à l'imatinib n = 195	Intolérance à l'imatinib n = 89	Total n = 284
< 65 ans	159 (81,5)	62 (69,7)	221 (77,8)
≥ 65 ans	36 (18,5)	27 (30,3)	63 (22,2)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)			
0	151 (77,4)	66 (74,2)	217 (76,4)
1	44 (22,6)	21 (23,6)	66 (23)
2	0	1 (1,1)	1
Données manquantes	0	1 (1,1)	1
Nombre de traitements antérieurs <sup>b</sup> , n (%)			
1	118 (60,5)	66 (74,2)	184 (64,8)
2	77 (39,5)	23 (25,8)	100 (35,2)
Traitement antérieur par l'interféron, n (%)			
Non	118 (60,5)	66 (74,2)	184 (64,8)
Oui	77 (39,5)	23 (25,8)	100 (35,2)
Traitement antérieur par l'imatinib, n (%)			
Intolérance	0	89 (100)	89 (31,3)
Résistance	195 (100)	0	195 (68,7)
Antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques, n (%)			
Non	189 (96,9)	87 (97,8)	276 (97,2)
Oui	6 (3,1)	2 (2,2)	8 (2,8)
Motif d'abandon du traitement par l'imatinib, n (%)			
Manifestation indésirable (intolérance)	0	88 (99)	88 (31)
Évolution de la LMC / réponse insatisfaisante	195 (100)	0	195 (68,7)
Autres <sup>c</sup>	0	1 (1)	1

Abréviations : ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; n = nombre de sujets

(a) Origine ethnique/race – Autres : hispaniques (n = 15), métis nés d'un parent européen et d'un parent amérindien (n = 2), métis (n = 1), Nord-Africain (n = 1).

(b) Les sujets qui avaient suivi plus d'un schéma thérapeutique par l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib ou l'interféron n'ont été pris en compte qu'une seule fois dans les groupes imatinib, dasatinib, nilotinib et interféron, respectivement.

(c) Motif d'abandon du traitement par l'imatinib – Autres : désir de grossesse.

(d) Comme le motif d'abandon du traitement par l'imatinib et la date de la reprise de l'évolution de la LMC ne figuraient pas au nombre des données à collecter au début de l'étude, on ne dispose pas de telles données pour ces 11 patients.

L'efficacité du traitement a pu être évaluée chez 262 des 284 patients atteints de LMC en phase chronique n'ayant été traités que par l'imatinib.

### **LMC en phase chronique ayant été traitée par l'imatinib et un autre ITK**

En tout, 119 patients atteints de LMC en phase chronique qui présentaient une résistance ou une intolérance à l'imatinib et qui avaient reçu un ou plusieurs autres ITK (dasatinib et/ou nilotinib) ont été recrutés et traités. L'âge médian des patients était de 56 ans (min.-max. : 20-79 ans), la plupart des patients avaient moins de 65 ans (77 %), et un peu moins de la moitié d'entre eux (45 %) étaient des hommes. La plupart des patients étaient de race blanche (73 %) ou d'origine asiatique (13 %). Au début de l'étude, l'indice fonctionnel ECOG des patients était de 0 (71 %) ou de 1 (28 %; précisons qu'il manquait l'indice fonctionnel ECOG de l'un d'entre eux). Un peu plus de la moitié des patients (55 %) avaient suivi un traitement par l'interféron, et 8 % d'entre eux avaient subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les principaux motifs d'abandon du traitement par l'imatinib étaient l'évolution de la LMC (70 %) et l'intolérance (30 %).

### **LMC à un stade avancé**

En tout, 143 patients atteints d'une leucémie à un stade avancé (79 cas de LMC en phase accélérée et 64 cas de LMC en crise blastique) ont été traités par BOSULIF. Dans la cohorte LMC en phase accélérée, l'âge médian était de 51,0 ans (min.-max. : 18,0-83,0 ans), 90 % des patients avaient moins de 65 ans, et un peu plus de la moitié (56 %) étaient des hommes. La plupart des patients de cette cohorte étaient de race blanche (58 %) ou d'origine asiatique (28 %). Au début de l'étude, les patients avaient obtenu pour la plupart un indice fonctionnel ECOG de 0 (57 %) ou de 1 (41 %). La moitié des patients (52 %) avaient été traités par l'interféron, 32 % avaient été traités par le dasatinib, 19 % avaient été traités par le nilotinib, et 9 % avaient subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les principaux motifs d'abandon du traitement par l'imatinib étaient l'évolution de la LMC (86 %) et les manifestations indésirables (14 %). Des 79 patients atteints de LMC en phase accélérée, 72 ont été évaluables aux fins d'analyse des données sur l'efficacité.

Dans la cohorte LMC en crise blastique, l'âge médian était de 47,0 ans (min.-max. : 19,0-82,0 ans), 84 % des patients avaient moins de 65 ans, et un peu plus de la moitié (66 %) étaient des hommes. La plupart des patients de cette cohorte étaient de race blanche (58 %) ou d'origine asiatique (23 %). Au début de l'étude, l'indice fonctionnel ECOG était de 0 chez 34 % des patients, de 1 chez 45 % des patients et de 2 chez 20 % des patients. Trente et un pour cent (31 %) des patients avaient suivi un traitement par l'interféron, 34 % avaient été traités par le dasatinib, 17 % avaient reçu du nilotinib et 6 % avaient subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les principaux motifs d'abandon du traitement par l'imatinib étaient l'évolution de la LMC (84 %) et les manifestations indésirables (16 %). Des 64 patients atteints de LMC en crise blastique, 60 ont été évaluables aux fins d'analyse de la réponse hématologique, et 52, aux fins d'analyse de la réponse cytogénétique.

## **14.2 Résultats de l'étude**

### **Patients venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique**

Après au moins 12 mois de suivi de la population mITT, 77,6 % des patients traités par le bosutinib (n = 246) et 72,4 % des patients traités par l'imatinib (n = 239) recevaient encore le traitement de première intention.

Après au moins 12 mois de suivi de la population mITT, le taux d'abandon du traitement en raison de l'évolution de la maladie vers une LMC en phase accélérée ou en crise blastique était de 0,8 % (2 cas) chez les patients traités par le bosutinib et de 1,7 % (4 cas) chez les patients traités par l'imatinib.

Chez cinq patients du groupe bosutinib et 7 patients du groupe imatinib, la maladie a évolué vers une LMC en phase accélérée ou en crise blastique durant le traitement.

Après au moins 12 mois de suivi de la population mITT, des abandons en raison d'une réponse sous-optimale ou de l'échec du traitement, selon l'évaluation de l'investigateur, sont survenus chez 2 % des patients du groupe bosutinib et chez 6,3 % des patients du groupe imatinib.

Un patient sous bosutinib et 7 patients sous imatinib sont décédés durant l'étude.

Il n'y a pas eu de décès en cours de traitement (jusqu'à 28 jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude) ni de décès lié au traitement dans le groupe bosutinib, alors que dans le groupe imatinib, on a constaté 4 décès en cours de traitement, y compris 1 décès lié au traitement à la suite d'une sepsie.

Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le **Tableau 16**.

**Tableau 16. Résumé des réponses moléculaires majeures (RMM) après 12 et 18 mois et des réponses cytogénétiques complètes (RCC) après 12 mois, par groupe de traitement (population mITT)**

Réponse	Bosutinib (n = 246)	Imatinib (n = 241)	Valeur <i>p</i> unilatérale
<b>Réponse moléculaire majeure (n, %)</b>			
RMM après 12 mois (IC à 95 %)	116 (47,2) <sup>a</sup> (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	0,0100 <sup>a</sup>
RMM après 18 mois (IC à 95 %)	140 (56,9) (50,7, 63,1)	115 (47,7) (41,4, 54,0)	0,0208 <sup>b</sup>
<b>Réponse cytogénétique complète après 12 mois (n, %)</b>			
RCC (IC à 95 %)	190 (77,2) <sup>a</sup> (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	0,0037 <sup>a</sup>

Remarque : La RMM a été définie comme l'obtention d'un rapport Bcr-Abl/Abl  $\leq$  0,1 % sur une échelle internationale (correspondant à une réduction  $\geq$  3 logs par rapport aux valeurs initiales normalisées) comprenant un minimum de 3000 transcrits Abl détectés, selon l'évaluation du laboratoire central. La réponse cytogénétique complète a été définie comme l'absence de métaphases Ph+ lors de l'analyse de bandes chromosomiques d'au moins 20 métaphases provenant d'une biopsie de la moelle osseuse ou la RMM en l'absence d'une évaluation cytogénétique adéquate.

Abréviations : Bcr-Abl = oncogène issu de la fusion du gène *Bcr* (breakpoint cluster region) et du gène *Abl1* (homologue oncogène c-abl 1 du virus d'Abelson de la leucémie murine); IC = intervalle de confiance; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RCC = réponse cytogénétique complète; mITT = population en intention de traiter modifiée; RMM = réponse moléculaire majeure; n/N = nombre de patients; Ph+ = chromosome Philadelphie positif.

(a) Comparaison statistiquement significative au seuil de signification prédéterminé; d'après le test de CMH stratifié en fonction de la région géographique et de l'évaluation du score de Sokal au moment de la répartition aléatoire.

(b) D'après le test de CMH stratifié en fonction de la région géographique et de l'évaluation du score de Sokal au moment de la répartition aléatoire.

Le taux de RMM après 12 et 18 mois chez tous les sujets répartis aléatoirement (population ITT) correspondait à celui de la population mITT; rapports de cotes : 1,57 [IC à 95 % : 1,10, 2,22] et 1,50 [IC à 95 % : 1,07, 2,10], respectivement.

**Patients atteints de LAL Ph+ ou de LMC Ph+ en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique ayant présenté une résistance ou une intolérance à un traitement préalable par un inhibiteur de tyrosine kinase**

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui avaient été traités auparavant par l'imatinib sont présentés au **Tableau 17**. Sur les 186 patients évaluables de la cohorte prise en compte pour l'analyse du paramètre principal (patients atteints de LMC en phase chronique et présentant une résistance à l'imatinib), 66 (35,7 %; IC à 95 % : 28,8, 43,1 %) avaient obtenu une RCM après 24 semaines.

**Tableau 17. Résultats relatifs à l'efficacité chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui n'avaient été traités que par l'imatinib**

	Résistance à l'imatinib (n = 195)	Intolérance à l'imatinib <sup>b</sup> (n = 89)	Total (N = 284)
<b>Après 24 semaines</b>			
RCM	35,7 %	30,0 %	34,0 %
(IC à 95 %) <sup>a</sup>	(28,8, 43,1)	(20,3, 41,3)	(28, 40,1)
RCC	24,2 %	25,0 %	24,4 %
(IC à 95 %) <sup>a</sup>	(18,2, 31,1)	(16,0, 35,9)	(19,4, 30,1)
<b>Données cumulatives<sup>c</sup></b>			
RCM <sup>a</sup>	58,8 %	61,3 %	59,5 %
(IC à 95 %) <sup>a</sup>	(51,3, 66,0)	(49,7, 71,9)	(53,3, 65,5)
RCC <sup>a</sup>	48,4 %	52,5 %	49,6 %
(IC à 95 %) <sup>a</sup>	(40,9, 55,9)	(41,0, 63,8)	(43,4, 55,8)
<b>Survie sans évolution<sup>d</sup></b>			
Estimation (méthode de KM) à 5 ans	69,4 %	80,9 %	72,5 %
(IC à 95 %)	(61,2, 76,2)	(66,7, 89,4)	(65,6, 78,2)
<b>Survie globale<sup>d</sup></b>			
Estimation (méthode de KM) à 5 ans	80,6 %	88,4 %	83,1 %
(IC à 95 %)	(73,6, 85,9)	(76,6, 94,5)	(77,5, 87,4)

Abréviations : KM = Kaplan-Meier; RCC = réponse cytogénétique complète; RCM = réponse cytogénétique majeure

(a) Les données relatives à la réponse cytogénétique sont présentées pour chacune des populations évaluables (résistance à l'imatinib [n = 182]; intolérance à l'imatinib [n = 80]; total [n = 262]).

(b) Cohorte exploratoire.

(c) Il s'agit là de taux de réponse cumulés sur au moins 60 mois de suivi.

Définition de la réponse non confirmée : réponse qui a pu ou qui n'a pas pu être confirmée au moins 28 jours plus tard.

Critères retenus pour la réponse cytogénétique : la réponse cytogénétique majeure englobait la réponse cytogénétique complète (0 % de métaphases Ph+) et la réponse cytogénétique partielle (de 1 à 35 % de métaphases Ph+). On a évalué la réponse cytogénétique en tenant compte du pourcentage de métaphases Ph+ survenues dans ≥ 20 cellules en métaphase dans chaque échantillon de moelle osseuse. En l'absence de ≥ 20 métaphases, on pouvait avoir recours à la technique d'hybridation fluorescente in situ (≥ 200 cellules) pour les évaluations cytogénétiques effectuées après l'évaluation initiale.

(d) Y compris les patients (N) qui ont reçu au moins une dose de bosutinib.

L'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du maintien de la RCM après 60 mois a été établie à 71,1 % (IC à 95 % : 62,6, 78,0). Au bout de 5 ans, la durée médiane de la RCM n'avait pas été atteinte.

Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une RCM était de 12,3 semaines (IC à 95 % : 12,1, 12,7) pour tous les répondeurs évaluables (n = 262) qui n'avaient été traités auparavant que par l'imatinib.

Sur les 284 patients atteints de LMC en phase chronique qui avaient été traités par l'imatinib, 15 (5,3 %; IC à 95 % : 3,0, 8,6) ont présenté une évolution qui a pu être confirmée vers la phase accélérée ou la crise blastique au cours du traitement par BOSULIF.

### LMC en phase chronique ayant été traitée par l'imatinib et un autre ITK

Tous les patients qui ont reçu BOSULIF (n = 119) avaient été traités par l'imatinib (et présentaient une résistance ou une intolérance à cet agent); de ce nombre, 38 présentaient une résistance au dasatinib, 50 présentaient une intolérance au dasatinib, 26 présentaient une résistance au nilotinib et 1 présentait une intolérance au nilotinib. Par ailleurs, 4 patients ont reçu BOSULIF après avoir été traités par les trois autres ITK (imatinib, dasatinib et nilotinib) : 1 patient présentait une résistance à ces ITK, 1 patient présentait une intolérance à ces ITK, 1 patient présentait une résistance à l'imatinib et au nilotinib ainsi qu'une intolérance au dasatinib, et 1 patient présentait une intolérance à l'imatinib et au nilotinib ainsi qu'une résistance au dasatinib. De ces 119 patients, 112 ont été évaluables aux fins d'analyse des données sur l'efficacité.

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez ces 119 patients sont résumés dans le **Tableau 18**.

**Tableau 18. Résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui avaient été traités par l'imatinib et le dasatinib et/ou le nilotinib**

	Intolérance à l'IM, au NI et au D ou intolérance à l'IM et au NI <sup>b</sup> (n = 5)	Résistance à l'IM et au D <sup>b</sup> (n = 38)	Intolérance à l'IM et au D <sup>b</sup> (n = 50)	Résistance à l'IM et au NI <sup>b</sup> (n = 26)	Total (N = 119)
<b>Après 24 semaines</b>					
RCM (IC à 95 %) <sup>a</sup>	40,0 % (5,3, 85,3)	30,6 % (16,4, 48,1)	20,0 % (9,6, 34,6)	26,9 % (11,6, 47,8)	25,9 % (18,1, 35,0)
RCC (IC à 95 %) <sup>a</sup>	20,0 % (0,5, 71,6)	8,3 % (1,8, 22,5)	17,8 % (8,0, 32,1)	11,5 % (2,5, 30,2)	13,4 % (7,7, 21,1)
<b>Données cumulatives<sup>c</sup></b>					
RCM (IC à 95 %) <sup>a</sup>	40,0 % (5,3, 85,3)	38,9 % (23,1, 56,5)	42,2 % (27,7, 57,9)	38,5 % (20,2, 59,4)	40,2 % (31,0, 49,9)
RCC (IC à 95 %) <sup>a</sup>	40,0 % (5,3, 85,3)	22,2 % (10,1, 39,2)	40,0 % (25,7, 55,7)	30,8 % (14,3, 51,8)	32,1 % (23,6, 41,6)
<b>Survie sans évolution<sup>d</sup></b>					
Estimation (méthode de KM) à 4 ans (IC à 95 %)	53,3 % (6,8, 86,3)	65,0 % (42,1, 80,7)	73,7 % (54,7, 85,7)	55,6 % (30,6, 74,7)	65,1 % (53,1, 74,8)

**Tableau 18. Résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui avaient été traités par l'imatinib et le dasatinib et/ou le nilotinib**

	Intolérance à l'IM, au NI et au D ou intolérance à l'IM et au NI <sup>b</sup> (n = 5)	Résistance à l'IM et au D <sup>b</sup> (n = 38)	Intolérance à l'IM et au D <sup>b</sup> (n = 50)	Résistance à l'IM et au NI <sup>b</sup> (n = 26)	Total (N = 119)
<b>Survie globale<sup>d</sup></b>					
Estimation (méthode de KM) à 4 ans					
	80 %	66,1 %	79,3 %	86,5 %	77,0 %
(IC à 95 %)	(20,4, 96,9)	(44,5, 80,9)	(63,1, 89,0)	(62,9, 95,6)	(66,9, 84,4)

Abréviations : D = dasatinib; IC = intervalle de confiance; IM = imatinib; KM = Kaplan-Meier; NI = nilotinib; RCC = réponse cytogénétique complète; RCM = réponse cytogénétique majeure

(a) Les données relatives à la réponse cytogénétique sont présentées pour chacune des populations évaluable (intolérance à l'IM, au NI et au D ou intolérance à l'IM et au NI [n = 5]; résistance à l'IM et au D [n = 36]; intolérance à l'IM et au D [n = 46]; résistance à l'IM et au NI [n = 26]; total [n = 112]).

(b) Cohorte exploratoire

(c) Il s'agit là de taux de réponse cumulés sur au moins 48 mois de suivi.

Définition de la réponse non confirmée : réponse qui a pu ou qui n'a pas pu être confirmée au moins 28 jours plus tard.

(d) Y compris les patients (N) qui ont reçu au moins une dose de bosutinib.

L'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du maintien de la RCM après 48 mois (semaine 192) a été établie à 69,3 % (IC à 95 % : 52,3, 81,3) pour les patients atteints de LMC en phase chronique qui avaient été traités antérieurement par l'imatinib et un autre ITK. La durée médiane de la RCM n'a pas été atteinte. Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une RCM était de 12,3 semaines (IC à 95 % : 12,0, 41,1) pour tous les répondeurs évaluable qui avaient été traités auparavant par l'imatinib et un autre ITK.

Sur les 119 patients atteints de LMC en phase chronique qui avaient été traités par l'imatinib et un autre ITK, 5 (4,2 %; IC à 95 % : 1,4, 9,5) ont présenté une évolution qui a pu être confirmée vers la phase accélérée au cours du traitement par BOSULIF; aucune évolution vers la crise blastique n'a été constatée.

### LMC à un stade avancé

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez les patients dont la leucémie était à un stade avancé sont résumés dans le **Tableau 19**.

**Tableau 19. Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints de LMC en phase accélérée ou de LMC en crise blastique qui avaient été traités par l'imatinib seul ou par plusieurs ITK**

	LMC en PA IM seul <sup>b</sup> (n = 49)	LMC en PA Plusieurs ITK <sup>b</sup> (n = 30)	LMC en PA Total (N = 79)	LMC en CB IM seul <sup>b</sup> (n = 36)	LMC en CB Plusieurs ITK <sup>b</sup> (n = 28)	LMC en CB Total (N = 64)
<b>RHG</b>						
Données cumulatives après						
48 semaines (IC à 95 %) <sup>a</sup>	67,4 % (51,5, 80,9)	41,4 % (23,5, 61,1)	56,9 % (44,7, 68,6)	38,2 % (22,2, 56,4)	15,4 % (4,4, 34,9)	28,3 % (17,5, 41,4)
<b>Données cumulatives<sup>c</sup></b>						
RCM (IC à 95 %) <sup>a</sup>	47,8 % (32,9, 63,1)	26,9 % (11,6, 47,8)	40,3 % (28,9, 52,5)	50,0 % (31,3, 68,7)	20,8 % (7,1, 42,2)	37,0 % (24,3, 51,3)
RCC <sup>c</sup> (IC à 95 %) <sup>a</sup>	34,8 % (21,4, 50,3)	23,1 % (9,0, 43,7)	30,6 % (20,2, 42,5)	36,7 % (19,9, 56,1)	16,7 % (4,7, 37,4)	27,8 % (16,5, 41,6)
<b>Survie sans évolution<sup>d</sup></b>						
Estimation (méthode de KM) à 4 ans (IC à 95 %)						
	38,0 % (21,7, 54,1)	46,4 % (19,5, 69,7)	40,8 % (26,6, 54,5)	8,1 % (0,7, 28,1)	7,6 % (0,7, 26,4)	8,0 % (1,7, 21,2)
<b>Survie globale<sup>d</sup></b>						
Estimation (méthode de KM) à 4 ans (IC à 95 %)						
	65,7 % (48,6, 78,3)	45,1 % (25,4, 63,0)	58,4 % (45,6, 69,1)	20,7 % (2,0, 53,2)	16,7 % (5,6, 32,9)	20,1 % (6,2, 39,8)

Abréviations : CB = crise blastique; KM = Kaplan-Meier; PA = phase accélérée; RHG = réponse hématologique globale

(a) Les données relatives à la réponse hématologique et à la réponse cytogénétique sont présentées pour chacune des populations évaluable (LMC en PA – IM seul [n = 43/46], LMC en PA – plusieurs ITK [n = 29/26], LMC en PA – total [n = 72/72], respectivement pour les réponses hématologique/cytogénétique); LMC en CB – IM seul [n = 34/30], LMC en CB – plusieurs ITK [n = 26/24], LMC en CB – total [n = 60/54], respectivement pour les réponses hématologique/cytogénétique).

(b) Cohorte exploratoire.

(c) Il s'agit là de taux de réponse cumulés sur au moins 48 mois de suivi.

Définition d'une réponse hématologique confirmée : deux réponses consécutives obtenues à au moins 28 jours d'intervalle.

Définition de la réponse cytogénétique non confirmée : réponse qui a pu ou qui n'a pas pu être confirmée au moins 28 jours plus tard.

(d) Y compris les patients (N) qui ont reçu au moins une dose de bosutinib

Par « réponse hématologique globale (RHG) », on entendait une réponse hématologique majeure (RHC en l'absence de signes de leucémie) ou une régression à la phase chronique. Toutes les réponses ont été confirmées après 4 semaines. RHC pour les cas de LMC en phase accélérée et de LMC en crise blastique : numération leucocytaire  $\leq$  LSN retenue dans les établissements hospitaliers;  $100\ 000/\text{mm}^3 \leq$  numération plaquettaire  $< 450\ 000/\text{mm}^3$ ; nombre absolu de polynucléaires neutrophiles  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ , absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, présence de  $< 5\ %$  des myélocytes et des métamyélocytes dans la moelle osseuse, présence de  $< 20\ %$  des polynucléaires basophiles dans le sang périphérique et absence d'atteinte extramédullaire. Absence de signes de leucémie : mêmes critères que ceux de la RHC, si ce n'est qu'ils peuvent être associés à une thrombopénie ( $20\ 000/\text{mm}^3 <$  numération plaquettaire  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ) et/ou à une neutropénie ( $0,5 \times 10^9/\text{L} <$  nombre absolu de polynucléaires neutrophiles  $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ). Régression à la phase chronique : disparition des caractéristiques définissant la phase accélérée ou la crise blastique, mais persistance de la phase chronique.

Au sein de la cohorte LMC en phase accélérée, 56,9 % des sujets ont obtenu ou maintenu une RHG confirmée. L'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du maintien de la RHG après 48 mois (semaine 192) a été établie à 52,0 % (IC à 95 % : 32,3, 68,5). La durée médiane de la RHG n'avait pas été atteinte au terme du suivi minimal de 48 mois.

Chez les patients ayant obtenu une RCM (40,3 %), la durée médiane de la RCM était de 84,0 semaines (IC à 95 % : 24,0, impossible à estimer). Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une RCM était de 12,0 semaines (IC à 95 % : 11,9, 12,1) pour tous les répondeurs évaluables.

Sur les 79 patients atteints de LMC en phase accélérée, 3 (3,8 %; IC à 95 % : 0,8, 10,7) ont présenté une évolution qui a pu être confirmée vers la crise blastique au cours du traitement par BOSULIF.

Au sein de la cohorte LMC en crise blastique, 28,3 % des sujets ont obtenu ou maintenu une RHG confirmée. La durée médiane de la RHG était de 32,0 semaines (IC à 95 % : 29,0, 54,6).

Chez les patients ayant obtenu une RCM (37,0 %), la durée médiane de la RCM était de 29,1 semaines (IC à 95 % : 11,9, 38,3). Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une RCM était de 8,2 semaines (IC à 95 % : 4,3, 12,0) pour tous les répondeurs évaluables.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Données pharmacodynamiques non cliniques

Des études non cliniques indiquent que le bosutinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl, facteur oncogène impliqué dans l'apparition de la LMC, et des kinases de la famille Src qui interviennent dans des voies de signalisation activées par Bcr-Abl. Le bosutinib inhibe également plusieurs autres kinases et familles de kinases, comme les familles Ste20, Eph, Tec et Axl. Le bosutinib n'inhibe pas le récepteur du PDGF ni c-Kit et ne compte pas parmi les substrats des transporteurs MDR (*multidrug resistance*). Des études de modélisation indiquent que le bosutinib se lie au domaine catalytique de Bcr-Abl.

Le bosutinib (10 µM) a une affinité pour plusieurs protéines non ciblées : récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques et  $\alpha_2$ -adrénergiques (non sélectif), récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine, récepteurs muscariniques centraux (non sélectif), récepteur SERT (*serotonin transporter*), récepteur sigma (non sélectif), canaux sodiques (site 2) et récepteur de la neurokinine A.

Le bosutinib inhibe la transduction du signal Bcr-Abl dans les cellules de LMC in vitro. Le traitement par le bosutinib inhibe la prolifération de lignées cellulaires établies de LMC et de progéniteurs de LMC prélevés directement sur des patients. Le bosutinib vient à bout de la résistance à l'imatinib, qu'elle ait été acquise à la suite de mutations de Bcr-Abl ou qu'elle soit associée à des mécanismes qui ne dépendent pas de Bcr-Abl (tels que la surexpression de Lyn, l'une des kinases de la famille Src). Le traitement par le bosutinib a inhibé la croissance de cellules myéloïdes murines qui étaient incapables de croître en l'absence de l'activité de Bcr-Abl. Sur les 18 formes mutantes de Bcr-Abl résistantes à l'imatinib qui ont été exprimées à la place de la protéine codée par le gène de type sauvage, 16 ont été inhibées par le bosutinib et il convient de souligner que la forme T315I n'en faisait pas partie. L'administration du bosutinib par voie orale réduit le volume des tumeurs dépendantes de Bcr-Abl qui se développent chez les souris nude et peut inhiber la croissance des tumeurs, lorsque celle-ci dépend de l'expression de formes mutantes de Bcr-Abl résistantes à l'imatinib.

### Données pharmacocinétiques non cliniques

La pharmacocinétique du bosutinib (dose unique administrée par voie i.v.) est caractérisée par une CL modérée ou importante et un V<sub>éq</sub> élevé chez la souris, le rat et le chien. L'absorption du bosutinib était modérée ou rapide chez toutes les espèces étudiées. On a constaté que la concentration plasmatique

de ce médicament était plus élevée chez les rates que chez les rats. Chez le rat, le bosutinib se distribuait largement dans divers tissus (comme l'indique la présence de radioactivité dans ces tissus), mais n'a pas traversé la barrière hémato-encéphalique. Dans des monocouches de cellules Caco-2, le bosutinib s'est révélé être un substrat de la P-gp, de BCRP et des MRP. Cela dit, il semble que ces transporteurs d'efflux ne limitent ni l'absorption ni la biodisponibilité de ce médicament lorsqu'il est administré par voie orale. Les résultats des études pharmacocinétiques et toxicocinétiques ont démontré qu'en administrant le bosutinib par voie orale, on obtenait une exposition à cet agent suffisamment importante pour mener à bien les évaluations pharmacologiques et toxicologiques.

Après l'administration orale de bosutinib marqué au  $^{14}\text{C}$  à des rats, on a observé une bonne distribution des substances radioactives dans la plupart des tissus et des organes, exception faite du cerveau, ce qui concorde avec le volume de distribution élevé du bosutinib. La captation et la rétention tissulaires des substances radioactives étaient particulièrement marquées dans les tissus pigmentés, comme ceux qui contiennent de la mélanine. Chez des rates Sprague-Dawley gravides, on a retrouvé des substances radioactives dans le placenta, dans le liquide amniotique et chez le fœtus. Les substances radioactives ont été excrétées dans le lait des rates Sprague-Dawley en lactation et elles ont été détectées dans le plasma des ratons allaités.

On a constaté que le taux de fixation du bosutinib et de son métabolite *N*-déméthylé (M5) aux protéines plasmatiques était élevé et qu'il n'était pas fonction de la concentration chez la souris, le rat, le lapin, le chien ou dans le plasma humain.

Le bosutinib sous forme inchangée est le principal composé qu'on a retrouvé dans le plasma de souris, de rats et de chiens et dans le plasma humain après l'administration par voie orale de bosutinib non radiomarké ou de bosutinib marqué au  $^{14}\text{C}$ . Chez l'humain, les principaux métabolites circulants observés étaient le bosutinib oxychloré (M2) et M5. Chez le rat, les taux d'exposition générale à M2 (administré directement sous forme de métabolite) et à M5 (à la dose sans effet nocif observable [DSENO] dans l'étude de toxicité de 6 mois) ont été respectivement 2 à 3 fois et 2 fois supérieurs à ceux observés chez l'humain après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de bosutinib. D'après les comparaisons des expositions, on a réussi à analyser de manière satisfaisante M2 et M5 chez les espèces ayant fait l'objet des études toxicologiques précliniques. L'activité inhibitrice des métabolites M5, M2 et M6 ne représentait que 5 % de celle de la molécule mère dans les essais sur cultures cellulaires *in vitro*.

*In vitro*, la biotransformation du bosutinib est principalement catalysée par la CYP3A4. À des concentrations de 26 à 71 fois supérieures à la  $C_{\text{max}}$  mesurée chez l'humain après l'administration de la dose de 500 mg 1 f.p.j., le bosutinib a inhibé l'activité de la CYP3A4 et de la CYP3A5 (inhibition ne reposant sur aucun mécanisme précis) et celle de la CYP2C19 et de la CYP2D6 *in vitro*. Le bosutinib a également réduit la synthèse des ARNm traduits en CYP3A4 et en CYP1A2.

Après l'administration par voie orale de bosutinib marqué au  $^{14}\text{C}$  à des rats, à des chiens et à des humains, on a constaté que les substances radioactives étaient principalement excrétées dans les fèces.

### **Toxicologie générale**

Le bosutinib a été évalué dans le cadre d'études sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité de doses multiples, la génotoxicité, la toxicité pour la reproduction et la phototoxicité. On n'a mené aucune étude sur la pharmacologie de l'innocuité visant précisément à évaluer les effets pharmacologiques secondaires du bosutinib sur l'appareil digestif et le rein. Les études toxicologiques ont indiqué que ce médicament risque d'avoir des effets sur l'appareil digestif.

Le bosutinib n'a eu aucun effet sur la fonction respiratoire. Dans une étude sur le système nerveux central menée sur des rats traités par le bosutinib, on a observé une diminution du diamètre pupillaire et des troubles de la démarche à des taux d'exposition à ce médicament environ 8 fois et 24 fois supérieurs, respectivement, à celui des patients atteints de LMC et recevant la dose de 500 mg, et 11 fois supérieurs à celui des patients atteints de LMC et recevant la dose de 400 mg (d'après les comparaisons des  $C_{max}$  et des fractions libres mesurées chez le rat et l'humain). L'activité du bosutinib observée in vitro lors de tests sur le canal hERG donne à penser que cet agent risque de prolonger la repolarisation ventriculaire (intervalle QT). Le bosutinib n'a pas eu d'effets sur la tension artérielle et n'a pas entraîné d'arythmies auriculaires ou ventriculaires ni d'allongement de l'intervalle PR, du complexe QRS ou de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG) lorsqu'il a été administré par voie orale à des chiens, à des doses ayant entraîné des taux d'exposition qui pouvaient être 3 fois supérieurs aux taux d'exposition observés chez l'humain après l'administration de la dose de 400 mg et 2 fois supérieurs aux taux d'exposition observés chez l'humain après l'administration de la dose de 500 mg (d'après les comparaisons des  $C_{max}$  et des fractions libres mesurées chez le chien et l'humain). On a observé une augmentation tardive de la fréquence cardiaque. Dans une étude portant sur l'administration du médicament au chien par voie intraveineuse, on a noté une augmentation passagère de la fréquence cardiaque, une diminution passagère de la tension artérielle ainsi qu'un allongement minime de l'intervalle QTc (< 10 ms) à des taux d'exposition environ 5,8 à 20 fois supérieurs au taux d'exposition clinique observé chez l'humain après l'administration de la dose de 400 mg et de 4,2 à 14,6 fois supérieurs au taux d'exposition clinique observé chez l'humain après l'administration de la dose de 500 mg. On n'a pas pu démontrer s'il existait un lien entre l'administration du traitement et les effets observés.

Dans une étude faisant appel à l'échocardiographie menée sur des rats Sprague-Dawley (mâles seulement), on a observé après 4 semaines une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche (VG) en diastole, une diminution de la surface endocardique du VG et un raccourcissement du temps de décélération mitrale chez les rats qui avaient reçu 50 mg/kg de bosutinib. L'exposition au bosutinib (ASC) était alors environ 1,2 fois celle observée chez l'humain après l'administration de la dose de 500 mg par jour. On n'a pas constaté de tels effets lors des évaluations subséquentes (effectuées après 6 et 8 semaines), bien que l'exposition au bosutinib ait augmenté (après 8 semaines, l'ASC mesurée chez ces animaux était 1,5 fois celle mesurée chez l'humain à la dose de 500 mg). On n'a pas relevé d'augmentation manifeste du poids du cœur ni d'altération manifeste de la fonction ventriculaire gauche. On ignore quelles sont les conséquences de ces observations sur le plan toxicologique. Par la suite, on a mené une autre étude faisant appel à l'échocardiographie selon un protocole similaire chez des rats Sprague-Dawley des deux sexes qui ont reçu du bosutinib (50 mg/kg/jour) pendant 6 mois. Les résultats des biopsies ont mis en évidence une légère augmentation du poids absolu du cœur (9 %) et une augmentation statistiquement significative du poids relatif du cœur (13 %) chez les rates traitées par le bosutinib par rapport aux témoins qui avaient reçu l'excipient. Par ailleurs, à partir du 2<sup>e</sup> mois de traitement, on a noté chez les rates traitées par le bosutinib une augmentation du volume télédiastolique, de l'épaisseur de la paroi postérieure du VG en diastole, des surfaces endocardique et épicaudique du VG et de la masse du VG, qui a persisté jusqu'au 6<sup>e</sup> mois et qui était par conséquent évocatrice d'une hypertrophie du VG. Cela dit, on n'a pas observé d'altération notable de la fonction du VG (évaluée d'après la fraction de raccourcissement ou la fraction d'éjection). L'échocardiographie n'a pas mis en évidence d'augmentation du poids du cœur ou de la masse du VG chez les rats mâles traités par le bosutinib. Les taux d'exposition des rats et des rates au bosutinib correspondaient respectivement à environ 0,8 et 4,4 fois les taux d'exposition cliniques observés chez l'humain après l'administration de la dose de 500 mg par jour.

Des substances radioactives ont été rapidement excrétées dans le lait maternel, soit dès les 30 premières minutes qui ont suivi l'administration orale d'une dose unique (10 mg/kg) de bosutinib marqué au <sup>14</sup>C à des rates Sprague-Dawley en lactation. Comme la concentration des substances radioactives dans le lait était jusqu'à 8 fois supérieure à celle mesurée dans le plasma, les substances radioactives se sont retrouvées dans le plasma des rats allaités à des concentrations mesurables.

### **Cancérogénicité**

Le bosutinib ne s'est pas révélé carcinogène chez le rat ni chez la souris transgénique. Pour les fins d'une étude de cancérogénicité de 2 ans, des rats ont reçu des doses de bosutinib pouvant atteindre 25 mg/kg chez les mâles et 15 mg/kg chez les femelles. L'exposition au bosutinib à ces doses était d'environ 1,5 (dans le cas des mâles) et 3,1 fois (dans le cas des femelles) supérieure à l'exposition pharmacocinétique totale observée chez l'humain (d'après l'ASC) à la dose de 400 mg; elle était d'environ 1,2 (mâles) et 2,4 fois (femelles) supérieure à l'exposition observée chez l'humain à la dose de 500 mg. Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité de 6 mois chez la souris transgénique rasH2, la dose de bosutinib administrée pouvait atteindre 60 mg/kg. L'exposition au bosutinib à cette dose était de 11,9 fois supérieure à l'exposition pharmacocinétique totale observée chez l'humain (d'après l'ASC) à la dose de 400 mg et de 9,3 fois supérieure à l'exposition observée chez l'humain à la dose de 500 mg.

### **Génotoxicité**

Les études sur la génotoxicité réalisées sur des systèmes bactériens in vitro et sur des systèmes mammaliens in vitro et in vivo avec ou sans activation métabolique n'ont pas mis en évidence de signes évoquant un pouvoir mutagène du bosutinib. On a évalué la capacité du bosutinib à entraîner la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de souris CD-1 mâles ayant reçu par voie orale (gavage) des doses uniques de 0 (excipient), 500, 1000 ou 2000 mg/kg. On n'a pas constaté d'augmentation statistiquement significative de la fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse qui soit liée au traitement chez les souris mâles ayant reçu des doses de bosutinib allant jusqu'à 2000 mg/kg par rapport aux souris témoins. En somme, dans cette étude, le bosutinib n'a pas entraîné d'effets génotoxiques à des taux d'exposition pouvant être 47 fois supérieurs à celui observé après l'administration de la dose de 500 mg.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

#### **Altération de la fertilité**

On n'a pas décelé d'effets toxiques sur le développement chez les rats ayant reçu des doses de bosutinib inférieures à 10 mg/kg/jour associées à un taux d'exposition correspondant à 1,6 fois le taux d'exposition observé chez l'humain à la dose de 400 mg et à 1,2 fois le taux d'exposition observé chez l'humain à la dose de 500 mg (d'après les ASC du bosutinib libre relevées chez le rat et chez l'humain).

D'après des données d'observation non cliniques, le bosutinib est susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez l'humain. Dans une étude sur la fertilité menée chez le rat, on a constaté une légère baisse de la fertilité des mâles ayant reçu 70 mg/kg/jour de bosutinib lorsqu'ils ont été accouplés à des femelles non traitées. Chez les femelles traitées ayant été accouplées à des mâles non traités, on a noté une diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire et une augmentation du nombre de résorptions fœtales lorsque la dose administrée était  $\geq$  10 mg/kg/jour (40 % du taux d'exposition observé chez l'humain), ainsi qu'une baisse du nombre d'implantations et d'embryons viables à la dose de 30 mg/kg/jour (taux d'exposition 1,4 fois celui observé chez l'humain). Les doses auxquelles aucun effet toxique sur la reproduction n'a été noté chez les mâles (30 mg/kg/jour) et chez les femelles (3 mg/kg/jour) ont entraîné des taux d'exposition au bosutinib correspondant respectivement à 0,6 et à 0,3 fois le taux d'exposition observé chez l'humain après l'administration de la dose de 400 mg, et à 0,4 et à 0,2 fois le taux d'exposition observé chez l'humain

après l'administration de la dose de 500 mg (d'après les ASC du bosutinib libre mesurées chez le rat et chez l'humain).

Toutes les doses de bosutinib (10, 30 et 60 mg/kg/jour) administrées à des lapines gravides du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation ont été associées à une toxicité maternelle. Pour ce qui est de la toxicité fœtale, l'exposition au bosutinib durant la gestation a entraîné la mort prématurée des embryons (60 mg/kg/jour) et une diminution du poids des fœtus (30 et 60 mg/kg/jour). Le bosutinib n'a pas provoqué de malformations graves chez les fœtus. Dans l'ensemble, ces données indiquent que le bosutinib est associé à une toxicité maternelle lorsqu'il est administré durant la gestation et qu'il entraîne également des effets toxiques sur le fœtus (mort prématurée) à des doses plus élevées.

### **Toxicité pour le développement**

Dans une étude visant à évaluer la toxicité du médicament sur le développement chez le lapin, le bosutinib a été administré à des doses toxiques pour la mère. On a observé des anomalies fœtales (fusion sternébrale; diverses anomalies viscérales chez deux fœtus) et une légère diminution du poids des fœtus. Le taux d'exposition à la plus forte dose à laquelle on n'a noté aucun effet indésirable chez les fœtus (10 mg/kg) correspondait à 0,9 fois celui observé chez l'humain à la dose de 400 mg et à 0,7 fois celui observé chez l'humain à la dose de 500 mg (d'après les ASC du bosutinib libre mesurées chez le lapin et chez l'humain). Lorsque le bosutinib a été administré à des rates gravides à leur 19<sup>e</sup> jour de gestation, il s'est largement distribué dans le placenta et il a traversé la barrière placentaire pour atteindre les tissus fœtaux. En outre, il a été excrété dans le lait maternel, et on a décelé sa présence dans le plasma des ratons allaités.

Dans une étude portant sur le développement périnatal et postnatal du rat, les doses  $\geq 30$  mg/kg/jour ont été associées à une diminution du nombre de ratons nés ainsi qu'à une baisse de la survie postnatale (incluant une fréquence accrue de la perte totale de la portée) et la dose de 70 mg/kg/jour a été associée à une plus faible croissance de la progéniture après la naissance. La dose maternelle à laquelle aucun effet indésirable sur le développement des ratons n'a été observé était de 10 mg/kg/jour, ce qui a entraîné une exposition correspondant à 1,3 et à 1,0 fois l'exposition chez l'humain aux doses cliniques de 400 mg et de 500 mg, respectivement (d'après les ASC du bosutinib libre mesurées chez le rat et chez l'humain).

### **Phototoxicité**

Il a été démontré que le bosutinib absorbe les rayons UVB et UVA et qu'il se distribue dans le tissu cutané et l'uvée des rats pigmentés. Cela dit, on n'a pas constaté d'effets phototoxiques sur la peau ni sur les yeux de rats pigmentés exposés à des rayons UV et au bosutinib (taux d'exposition au moins 8 fois supérieur à celui observé chez l'humain après l'administration de la dose de 500 mg).

### **Toxicité de doses multiples**

Les études sur la toxicité de doses multiples menées chez le rat pendant une durée maximale de 6 mois et chez le chien pendant une durée maximale de 9 mois ont révélé que l'appareil digestif était la principale cible des effets toxiques du bosutinib. Les signes cliniques de toxicité (notamment modification des fèces) ont été associés à une diminution de la consommation alimentaire et à une perte de poids qui se sont révélées mortelles ou qui ont commandé une euthanasie non urgente dans certains cas. Selon les comparaisons effectuées, les taux d'exposition n'ayant pas entraîné d'effets toxiques dans les études de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le chien étaient semblables à ceux que l'on observe chez l'humain après l'administration de doses de 400 mg et de 500 mg (d'après l'ASC du bosutinib libre pour chaque espèce). Dans l'étude de 2 ans sur la cancérogénicité menée chez le rat, on a noté des effets indésirables gastro-intestinaux (dépôts de collagène dans les muqueuses) dès lors que la dose administrée atteignait 1,5 mg/kg et que le taux d'exposition était de 0,08 fois celui que l'on observe chez l'humain à la dose de 500 mg par jour. On a constaté une augmentation de l'incidence

et/ou de la gravité des atrophies lobulaires focales/multifocales du pancréas exocrine associée à divers degrés d'infiltration chronique de cellules inflammatoires et de fibrose à des taux d'exposition correspondant à 0,23 fois (mâles) et à 2,8 fois (femelles) celui que l'on observe chez l'humain à la dose de 500 mg. À un taux d'exposition de 1,4 fois celui que l'on observe chez l'humain à la dose de 500 mg, ces effets toxiques sur le pancréas ont été associés à une apoptose des cellules acineuses chez les mâles. Par ailleurs, on a noté une augmentation de la fréquence des atrophies tubulaires rénales, mais pas de leur gravité, à des taux d'exposition correspondant à 1,4 fois (mâles) et à 2,8 fois (femelles) celui que l'on observe chez l'humain à la dose de 500 mg par jour. Dans le groupe qui a reçu la plus forte dose de bosutinib, on a enregistré une hausse du nombre de morts prématurées et d'euthanasies dont la cause était indéterminée chez les mâles (dose de 25 mg/kg/jour; taux d'exposition 1,4 fois celui observé chez l'humain à la dose de 500 mg), mais on n'a pas relevé une telle hausse chez les femelles (dose de 15 mg/kg/jour; taux d'exposition 2,8 fois celui observé chez l'humain à la dose de 500 mg).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **BOSULIF**<sup>MD</sup>

#### Comprimés de bosutinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BOSULIF** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BOSULIF** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires graves de BOSULIF incluent les suivants :

- Interactions avec les inhibiteurs ou les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4. BOSULIF NE doit PAS être pris en même temps que des inhibiteurs ou des inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 (voir l'encadré **Interactions importantes avec les autres médicaments et les aliments** ci-après).
- Troubles gastro-intestinaux (vomissements et diarrhée)
- Troubles du foie
- Troubles cardiaques pouvant être mortels
- Accumulation de liquide dans les poumons et autour du cœur (rétention aqueuse)
- Saignement
- Anomalie de l'activité électrique du cœur

#### Pourquoi utilise-t-on BOSULIF ?

BOSULIF est utilisé pour le traitement des adultes :

- chez qui l'on vient de diagnostiquer un cancer des globules blancs appelé *leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+)* en phase chronique;
- qui sont atteints de LMC Ph+ en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique (le cancer du sang évolue plus rapidement en phase accélérée ou en crise blastique qu'en phase chronique), lorsque les traitements antérieurs contre la LMC Ph+ se sont révélés inefficaces ou inappropriés.

BOSULIF doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié qui est expérimenté dans l'administration de traitements contre le cancer et dans le traitement de la LMC.

BOSULIF N'est PAS recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

### **Comment BOSULIF agit-il?**

BOSULIF agit en ralentissant la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses chez les patients atteints de LMC.

### **Quels sont les ingrédients de BOSULIF?**

Ingrédient médicamenteux : bosutinib

Ingrédients non médicamenteux : croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune (comprimés à 100 mg), oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge (comprimés à 400 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 500 mg), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamère, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone, talc et dioxyde de titane

### **BOSULIF se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés à 100, à 400 mg ou à 500 mg

### **N'utilisez pas BOSULIF dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au bosutinib ou à n'importe quel autre ingrédient de BOSULIF;
- vous présentez une anomalie de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT);
- vos taux de potassium ou de magnésium sont bas et vous ne parvenez pas à les normaliser;
- vous avez des problèmes de foie (par exemple, une insuffisance hépatique).

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BOSULIF, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :**

- avez ou avez eu un problème de foie.
- avez ou avez eu un problème de cœur.
- avez ou avez eu un problème de pancréas.
- avez ou avez eu un problème de rein.
- avez des troubles gastro-intestinaux (vomissements et diarrhée).
- avez ou avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B (une infection virale du foie). Lors d'un traitement par BOSULIF, le virus de l'hépatite B peut être réactivé, ce qui peut causer la mort dans certains cas. Votre médecin vous fera passer des examens pour déceler les signes de cette infection avant d'entreprendre le traitement par BOSULIF et durant celui-ci, au besoin.

### **Autres mises en garde**

#### **Femmes traitées :**

##### Grossesse et contraception

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- Vous NE devez PAS tomber enceinte pendant votre traitement par BOSULIF, car il peut être nocif pour l'enfant à naître.
- Employez une méthode de contraception très efficace pendant le traitement et au moins un mois après la prise de la dernière dose de BOSULIF.
- Consultez sans tarder votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte.

### Allaitement

- BOSULIF peut passer dans le lait maternel et faire du tort à votre bébé.
- N'allaitiez PAS durant le traitement par BOSULIF.
- Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par BOSULIF.

### **Hommes traités :**

- Employez une méthode de contraception très efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui est enceinte, qui l'est peut-être ou qui est apte à le devenir. Continuez à utiliser une méthode de contraception pendant au moins 4 semaines après la prise de votre dernière dose de BOSULIF.
- Consultez sans tarder votre professionnel de la santé si votre partenaire sexuelle devient enceinte.

### **Fertilité :**

Le traitement par BOSULIF peut altérer la capacité d'avoir des enfants autant chez les hommes que chez les femmes. Si vous avez des préoccupations à ce sujet, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

Avant d'entreprendre des tâches qui nécessitent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à BOSULIF. NE PAS conduire ni utiliser des machines si vous éprouvez de la fatigue ou des étourdissements, ou si votre vision change pendant le traitement par BOSULIF.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire :**

Votre professionnel de la santé surveillera et évaluera régulièrement votre état de santé avant et pendant votre traitement par BOSULIF. Cette surveillance pourrait comprendre des analyses de sang, des analyses d'urine et des électrocardiogrammes (ECG).

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Interactions importantes avec les autres médicaments et les aliments**

NE consommez PAS de produits ni de jus renfermant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade, de l'orange de Séville ou d'autres fruits semblables durant le traitement par BOSULIF, car ils peuvent modifier la quantité de BOSULIF présente dans votre organisme.

Durant le traitement par BOSULIF, évitez de prendre des médicaments utilisés pour :

- le traitement des infections fongiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et fluconazole);
- le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, ou VIH (p. ex., lopinavir/ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, darunavir/ritonavir, amprénavir, éfavirenz, étravirine et fosamprénavir);
- le traitement de l'hypertension, ou haute pression (p. ex., diltiazem, vérapamil, bosentan et mibéfradil);
- le traitement de la dépression (p. ex., néfazodone et millepertuis [plante médicinale en vente libre]);
- le traitement des infections bactériennes (p. ex., érythromycine, clarithromycine, ciprofloxacine et nafcilline);
- le traitement de la tuberculose (p. ex., rifampicine);
- le traitement de l'épilepsie (p. ex., phénytoïne et carbamazépine);
- la prévention et la maîtrise des nausées (maux de cœur) et des vomissements (p. ex., aprépitant);
- le traitement de certains troubles du sommeil (p. ex., modafinil);
- le traitement de cancers (p. ex., crizotinib et imatinib);
- le traitement d'une infection par le virus de l'hépatite C (p. ex., télaprévir);
- la correction d'un taux de sodium faible (p. ex., conivaptan).

### **Les produits ci-dessous pourraient aussi interagir avec BOSULIF :**

- vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib (autres médicaments contre le cancer);
- quinidine, amiodarone ou autres médicaments utilisés pour le traitement des troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques);
- lansoprazole, dexlansoprazole, oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole ou rabéprazole (médicaments pour réduire la sécrétion d'acide dans l'estomac);
- amitriptyline ou imipramine (médicaments contre la dépression);
- pimozide, ziprasidone ou halopéridol (médicaments utilisés pour le traitement des psychoses);
- quinine ou chloroquine (médicaments utilisés pour le traitement du paludisme);
- dompéridone, dolasétron ou ondansétron (médicaments contre les nausées et les vomissements);
- formotérol ou salmétérol (médicaments contre l'asthme);
- médicaments qui abaissent le taux d'électrolytes, comme les diurétiques (médicaments servant à éliminer le surplus d'eau) et les laxatifs.

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de tous vos médicaments (médicaments d'ordonnance et médicaments en vente libre) et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous recevez une nouvelle ordonnance. Ne prenez AUCUN autre médicament en même temps que BOSULIF sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.

### **Comment BOSULIF s'administre-t-il?**

- Prenez toujours BOSULIF exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

- Les comprimés BOSULIF doivent être pris avec un repas.
- Avalez-les entiers. Vous NE devez PAS les couper, les écraser, ni les dissoudre.
- NE consommez PAS de pamplemousses, de jus de pamplemousse ni de produits du pamplemousse, ni de caramboles, de grenades, d'oranges de Séville ou d'autres fruits semblables, car ils peuvent modifier la quantité de BOSULIF présente dans votre organisme.

## Dose habituelle

### **Adultes (18 ans et plus)**

- Patients venant de recevoir un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique : 400 mg une fois par jour
- Patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique pour qui les traitements antérieurs contre la LMC Ph+ se sont révélés inefficaces ou inappropriés : 500 mg une fois par jour

Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pendant votre traitement par BOSULIF. Il pourrait modifier votre dose, interrompre votre traitement temporairement ou y mettre fin définitivement en fonction de votre état de santé ou des effets secondaires que vous pourriez ressentir.

## Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de BOSULIF, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dans la mesure du possible, montrez à votre professionnel de la santé la plaquette alvéolée ou le présent dépliant. Vous devrez peut-être recevoir des soins médicaux.

## Dose omise

Si vous avez oublié une dose et qu'il s'est écoulé :

- **moins de 12 heures** depuis l'heure à laquelle vous deviez la prendre, prenez la dose recommandée;
- **plus de 12 heures** depuis la dose oubliée, prenez la dose suivante à l'heure habituelle le jour suivant. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BOSULIF?

Lorsque vous prenez BOSULIF, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Éruption cutanée
- Rhinopharyngite (virus du rhume) : mal de gorge accompagné d'un écoulement nasal
- Mal de dos

- Dysgueusie (altération du goût) : persistance d'un goût désagréable, salé, rance ou métallique dans la bouche
- Toxicité gastro-intestinale : diarrhée, vomissements, douleur à l'estomac, nausées et/ou diminution de l'appétit
- Gastrite (inflammation de l'estomac) : irritation de l'estomac
- Arthralgie (douleur articulaire) : douleurs d'intensité légère à sévère, limitation des mouvements des articulations, articulations bloquées, raideur
- Fatigue
- Maux de tête
- Étourdissements
- Fièvre
- Grippe (infection virale touchant l'appareil respiratoire) : fièvre, courbatures, fatigue
- Bronchite (inflammation des bronches) : toux, impression de serrement dans la poitrine, respiration sifflante
- Déshydratation (perte excessive de fluides corporels)
- Démangeaisons, urticaire, acné (affections de la peau)

Consultez votre médecin si vous avez des effets secondaires qui vous dérangent ou qui persistent.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Myélosuppression</b> (diminution de l'activité de la moelle osseuse qui entraîne une réduction du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes sanguines) : fatigue, essoufflement, étourdissements, faiblesse, respiration rapide, maux de tête, saignements, infections, pâleur de la peau		✓	
<b>Dyspnée</b> (difficulté à respirer) : essoufflement, serrement dans la poitrine		✓	
Modification des marqueurs biochimiques permettant d'évaluer les effets de BOSULIF sur le foie, les reins et/ou le pancréas (révélés par les résultats des analyses)		✓	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : maux de tête, saignements de nez, fatigue ou confusion, troubles visuels, essoufflement, douleur à la poitrine, difficulté à respirer, battements du cœur irréguliers		✓	
<b>Neutropénie</b> (nombre anormalement bas de neutrophiles [un type de globules blancs] dans le sang) : fièvre, frissons ou sudation, mal de gorge, lésions dans la bouche, infections, toux, difficulté à respirer		✓	
<b>Épanchement péricardique</b> (accumulation de liquide autour du cœur) : douleur ou malaise dans la poitrine, évanouissement, essoufflement, nausées, fréquence cardiaque élevée, fréquence respiratoire élevée, enflure des		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
extrémités supérieures et inférieures, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen			
<b>Œdème</b> (rétention aqueuse) : enflure des mains, des pieds et du visage		✓	
<b>Insuffisance rénale, dysfonctionnement rénal</b> (dysfonctionnement des reins) : diminution de la production d'urine, rétention de liquides, enflure des extrémités supérieures et inférieures, essoufflement, fatigue, nausées, faiblesse, battements du cœur irréguliers		✓	
<b>Hépatotoxicité</b> (lésion au foie ou altération de la fonction hépatique) : ictère (jaunisse), douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, fatigue, perte de l'appétit, nausées, vomissements, éruption cutanée, fièvre, perte de poids, démangeaisons, urine foncée			✓
<b>Pneumonie</b> (inflammation des poumons causée par une infection) : toux pouvant s'accompagner de crachats verts, jaunes ou contenant du sang, de fièvre, de frissons et de difficulté à respirer, essoufflement, respiration rapide et superficielle, douleur à la poitrine qui est aggravée par une respiration profonde ou la toux, fatigue		✓	
<b>Hyperkaliémie</b> (quantité anormalement élevée de potassium dans le sang) : douleur abdominale, diarrhée, douleur à la poitrine, battements de cœur anormaux, nausées,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
vomissements, faiblesse musculaire ou engourdissements			
<b>Hypophosphatémie</b> (quantité anormalement faible de phosphore dans le sang) : faiblesse musculaire, fatigue, douleurs et fractures osseuses, engourdissements, confusion, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, convulsions, coma		✓	
<b>Épanchement pleural</b> (accumulation de liquide autour des poumons) : toux, essoufflement, fréquence respiratoire élevée, douleur ou sensation de lourdeur ou de serrement à la poitrine		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Péricardite</b> (inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur) : douleur à la poitrine, toux, fréquence cardiaque élevée, battements de cœur irréguliers, fièvre, essoufflement, faiblesse, fatigue		✓	
<b>Hémorragie gastro-intestinale</b> (saignement dans l'estomac ou l'intestin) : selles noires, goudronneuses ou rouge vif, présence de sang dans le vomi, crampes abdominales, étourdissements, fatigue, pâleur de la peau, essoufflement, faiblesse		✓	
<b>Syndrome du QT long</b> (battements de cœur anormaux) : étourdissements, palpitations cardiaques, évanouissement, arrêt cardiaque, convulsions		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Insuffisance respiratoire</b> (manque de sang oxygéné entraînant une insuffisance respiratoire) : étourdissements, difficulté à respirer ou essoufflement, respiration rapide, fatigue, fréquence cardiaque élevée, respiration sifflante, cyanose (coloration bleuâtre de la peau)		✓	
<b>Choc anaphylactique</b> (réaction allergique sévère et potentiellement mortelle) : étourdissements, difficulté à respirer et essoufflement, respiration rapide, cyanose (coloration bleuâtre de la peau), nausées ou vomissements, fréquence cardiaque élevée, enflure de la langue, difficulté à avaler, enflure du visage, confusion			✓
<b>Hypertension pulmonaire</b> (haute pression dans les vaisseaux sanguins allant du cœur aux poumons) : essoufflement, étourdissements, douleur ou sensation d'oppression dans la poitrine, battements de cœur irréguliers, fatigue, enflure dans les extrémités supérieures et inférieures, cyanose (coloration bleuâtre de la peau)		✓	
<b>Érythème polymorphe</b> (réaction inflammatoire sévère de la peau) : éruptions exfoliatives (squames, peau qui pèle), fièvre, maux de tête, lésions dans la bouche, fatigue, prurit, douleur articulaire		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> (réaction sévère de la peau) : fièvre, douleur dans la bouche/gorge, toux, douleurs musculaires, prurit, marques rouges formant des cloques ou qui pèlent, accompagnée de lésions dans la bouche et de douleur, de rougeur et de larmoiement oculaires			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Réactivation du virus de l'hépatite B (infection du foie),</b> c'est-à-dire une infection antérieure par le virus de l'hépatite B qui redevient active; cette nouvelle infection peut être mortelle dans certains cas. Les symptômes comprennent : ictère (jaunisse), douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, fatigue, perte de l'appétit, nausées, vomissements, éruption cutanée, fièvre, perte de poids, démangeaisons, urine foncée		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

Conservez à une température comprise entre 20 et 25 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir plus sur BOSULIF :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 4 novembre 2021