

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bosutinib EG 100 mg comprimés pelliculés
Bosutinib EG 400 mg comprimés pelliculés
Bosutinib EG 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bosutinib EG 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de bosutinib

Bosutinib EG 400 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de bosutinib

Bosutinib EG 500 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de bosutinib

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Bosutinib EG 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune ovale (largeur : 6 mm ; longueur : 11 mm) biconvexe, portant la mention « C18 » en creux sur une face.

Bosutinib EG 400 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé orange ovale (largeur : 9 mm ; longueur : 17 mm) biconvexe, portant la mention « C19 » en creux sur une face.

Bosutinib EG 500 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose ovale (largeur : 10 mm ; longueur : 18 mm) biconvexe, portant la mention « C20 » en creux sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Bosutinib EG est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de :

- leucémie myéloïde à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) nouvellement diagnostiquée, en phase chronique (PC).
- LMC Ph+ PC, en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traitée par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase [ITK] et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

4.2 Posologie et mode d'administration

La thérapie doit être instaurée par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de LMC.

Posologie

LMC Ph+ PC nouvellement diagnostiquée

La dose recommandée est de 400 mg de bosutinib une fois par jour.

LMC Ph+ PC, PA ou CB avec résistance ou intolérance à un traitement antérieur

La dose recommandée est de 500 mg de bosutinib une fois par jour.

Dans les essais cliniques menés dans les deux indications, le traitement par bosutinib a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une intolérance au traitement.

Ajustements posologiques

Dans l'étude clinique de phase 1/2 menée chez des patients atteints de LMC qui étaient résistants ou intolérants à un traitement antérieur, des augmentations posologiques de 500 mg à 600 mg, en prise uni-quotidienne avec des aliments, ont été autorisées chez les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse hématologique complète (RHC) à la semaine 8 ou de réponse cytogénétique complète (RCyC) à la semaine 12, et qui n'ont pas présenté d'événements indésirables de grade 3 ou plus pouvant être liés au produit expérimental. Dans l'étude clinique de phase 3 menée chez des patients atteints de LMC PC nouvellement diagnostiquée et traités par 400 mg de bosutinib, des augmentations de dose par paliers de 100 mg jusqu'à un maximum de 600 mg une fois par jour avec des aliments ont été autorisées si le patient ne présentait pas de transcrits du gène BCR-ABL (*Breakpoint cluster region-Abelson*) $\leq 10\%$ au mois 3, s'il ne présentait pas d'effet indésirable de grade 3 ou 4 au moment de l'augmentation de dose et si toutes les toxicités non hématologiques de grade 2 avaient été résolues au moins à un grade 1. Dans l'étude clinique de phase 4 menée chez des patients atteints de LMC Ph+ précédemment traités par un ou plusieurs ITK, des augmentations de dose de 500 mg à 600 mg une fois par jour avec des aliments ont été autorisées chez les patients présentant une réponse insatisfaisante ou des signes de progression de la maladie en l'absence de tout effet indésirable de grade 3 ou 4 ou de grade 2 persistant.

Dans l'étude de phase 1/2 menée chez des patients atteints de LMC, résistants ou intolérants à un traitement antérieur et ayant débuté le traitement à une dose ≤ 500 mg, 93 (93/558 ; 16,7 %) patients ont vu leur dose augmenter à 600 mg par jour.

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients atteints de LMC PC nouvellement diagnostiquée et ayant débuté le traitement par le bosutinib à la dose de 400 mg, 58 patients au total (21,6 %) ont vu leur dose augmenter à 500 mg par jour. En outre, 10,4 % des patients du groupe de traitement par bosutinib ont bénéficié d'une augmentation supplémentaire de la dose à 600 mg par jour.

Dans l'étude de phase 4 menée chez des patients atteints de LMC Ph+ précédemment traités par un ou plusieurs ITK et ayant débuté le traitement par bosutinib à la dose de 500 mg par jour, 1 patient (0,6 %) a vu sa dose augmenter à 600 mg par jour.

Les doses supérieures à 600 mg/jour n'ont pas fait l'objet d'études et ne doivent donc pas être administrées.

Ajustements posologiques consécutifs à des effets indésirables

Effets indésirables non hématologiques

En cas de développement d'une toxicité non hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement par bosutinib doit être interrompu et peut être repris à une dose réduite de 100 mg, à prendre une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cliniquement indiqué, on envisagera une nouvelle augmentation jusqu'à la dose antérieure à la réduction posologique, à prendre une fois par jour (voir rubrique 4.4). Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été utilisées chez des patients, cependant leur efficacité n'a pas été établie.

Élévation des transaminases hépatiques : en cas d'élévation des transaminases hépatiques $> 5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) en vigueur dans l'établissement, le traitement par bosutinib doit être interrompu jusqu'à un retour à un taux $\leq 2,5 \times$ LSN, et pourra être repris par la suite à une dose de 400 mg une fois par jour. Si le taux est toujours trop élevé après 4 semaines, l'arrêt du traitement par bosutinib doit être envisagé. Si l'élévation des transaminases $\geq 3 \times$ LSN s'accompagne d'une élévation de la bilirubine $> 2 \times$ LSN et d'un taux de phosphatase alcaline $< 2 \times$ LSN, le traitement par bosutinib doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Diarrhée : en cas de diarrhée de grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du NCI, le traitement par bosutinib doit être interrompu et peut être repris à une dose de 400 mg une fois par jour après un retour au grade ≤ 1 (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables hématologiques

Des réductions de la dose sont recommandées en cas de neutropénie et de thrombopénie sévère ou persistante, comme décrit au tableau 1 :

Tableau 1 – Ajustements posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie

PNN^a $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou Plaquettes $< 50 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par bosutinib jusqu'à l'obtention d'une numération de PNN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$. Reprendre le traitement par bosutinib à la même dose si un rétablissement est observé dans les 2 semaines. Si la numération reste basse pendant une durée > 2 semaines, réduire la dose de 100 mg lors du rétablissement et reprendre le traitement. En cas de rechute de la cytopénie, réduire la dose de 100 mg supplémentaires lors du rétablissement et reprendre le traitement. Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été utilisées, cependant leur efficacité n'a pas été établie.
--	---

^aPNN = polynucléaires neutrophiles

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune recommandation posologique spécifique n'est nécessaire pour les patients âgés. Les données disponibles chez les patients âgés étant limitées, la prudence est de rigueur dans cette population.

Insuffisance rénale

Les patients dont la créatinine sérique est $> 1,5 \times$ LSN ont été exclus des études sur la LMC. Une augmentation de l'exposition (aire sous la courbe, ASC) chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou sévère a été observée pendant les études.

LMC Ph+ PC nouvellement diagnostiquée

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine [ClCr] comprise entre 30 et 50 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 300 mg par jour avec des aliments (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (ClCr < 30 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 200 mg par jour avec des aliments (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une augmentation de la dose à 400 mg une fois par jour avec des aliments chez les patients souffrant d'une atteinte modérée de la fonction rénale et à 300 mg une fois par chez les patients souffrant d'une atteinte sévère de la fonction rénale peut être envisagée pour autant qu'ils n'aient pas présenté d'effets

indésirables sévères ou d'effets modérés persistants, et qu'ils n'obtiennent pas une réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire adéquate.

LMC Ph+ PC, PA ou CB avec résistance ou intolérance à un traitement antérieur

Chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale (ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 400 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (ClCr < 30 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 300 mg par jour avec des aliments (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une augmentation de la dose à 500 mg une fois par jour chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée et à 400 mg une fois par jour chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère peut être envisagée chez ceux qui n'ont pas présenté d'effets indésirables sévères ou d'effets modérés persistants, et s'ils n'atteignent pas une réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire adéquate.

Affections cardiaques

Les patients atteints d'affections cardiaques non contrôlées ou significatives (p. ex. infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive ou angor instable) ont été exclus des études cliniques. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients souffrant d'affections cardiaques cliniquement pertinentes (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours

Les patients atteints d'affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours (p. ex. vomissements sévères et/ou diarrhée) ont été exclus des études cliniques. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients souffrant d'affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bosutinib chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Bosutinib EG doit être pris par voie orale une fois par jour, avec des aliments (voir rubrique 5.2). En cas d'omission d'une dose depuis plus de 12 heures, le patient ne doit pas recevoir de dose supplémentaire. Il doit prendre la dose prescrite habituelle le lendemain.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anomalies de la fonction hépatique

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

Des élévations des transaminases ont généralement été observées en début de traitement (parmi tous les patients ayant présenté une élévation des transaminases de tout grade, > 80 % ont connu leur premier événement au cours des 3 premiers mois). Les patients sous bosutinib doivent subir des tests

de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement et mensuellement au cours des 3 premiers mois du traitement, ainsi que selon les indications cliniques.

Les patients présentant des élévations des transaminases doivent être pris en charge en interrompant temporairement le traitement par bosutinib (et en envisageant une réduction de la dose après un retour au grade 1 ou à la valeur de référence) et/ou en arrêtant définitivement le bosutinib. Des élévations de transaminases, notamment dans le cadre d'augmentations concomitantes de la bilirubine, peuvent être le signe précoce d'une atteinte du foie induite par le médicament ; ces patients doivent être pris en charge en conséquence (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Diarrhée et vomissements

Le traitement par bosutinib est associé à de la diarrhée et des vomissements ; par conséquent, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux cliniquement significatifs récents ou en cours doivent utiliser ce médicament avec prudence et uniquement si une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque a été menée, compte tenu du fait que les patients de ce type ont été exclus des études cliniques. Les patients souffrant de diarrhée et de vomissements doivent être pris en charge par un traitement standard, comprenant un antidiarrhéique ou un antiémétique et/ou une réhydratation. En outre, la diarrhée et les vomissements peuvent également être pris en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (voir rubriques 4.2 et 4.8). Le dompéridone, utilisé comme antiémétique, peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (QTc) et induire des arythmies de type torsades de pointes ; par conséquent, l'utilisation concomitante de dompéridone doit être évitée. Ce médicament ne doit être utilisé que si d'autres médicaments ne sont pas efficaces. Dans ce cas, une évaluation du rapport bénéfice-risque individuelle doit impérativement être effectuée et les patients doivent être surveillés quant à la survenue d'un allongement de l'intervalle QTc.

Myélosuppression

Le traitement par bosutinib est associé à une myélosuppression, définie comme une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. Une numération de la formule sanguine complète doit être réalisée une fois par semaine pendant le premier mois du traitement et mensuellement par la suite, ou lorsque c'est cliniquement indiqué. La myélosuppression doit/pour être prise en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Rétention de liquide

Le traitement par bosutinib peut être associé à une rétention liquidienne avec épanchement péricardique, épanchement pleural et œdème pulmonaire et/ou œdème périphérique. Les patients doivent être surveillés et pris en charge par un traitement standard. En outre, la rétention de liquide peut également être prise en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Lipase sérique

Une élévation de la lipase sérique a été observée. La prudence est de rigueur chez les patients présentant des antécédents de pancréatite. Si les élévations de la lipase sont accompagnées de symptômes abdominaux, le traitement par bosutinib doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être envisagées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite (voir rubrique 4.2).

Infections

Le bosutinib peut prédisposer les patients à des infections causées par des bactéries, des champignons, des virus ou des protozoaires.

Potentiel pro-arythmique

Un allongement de l'intervalle QTc (mesuré automatiquement) sans arythmie associée a été observé. Le bosutinib doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, souffrant d'une affection cardiaque non contrôlée

ou significative, y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative, ou chez les patients traités par des médicaments ayant pour effet d'allonger l'intervalle QTc (p. ex. médicaments antiarythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QTc [voir rubrique 4.5]). La présence d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie peut exacerber cet effet.

Il est conseillé de contrôler l'effet exercé sur le QTc et un ECG de référence est donc recommandé avant d'instaurer le traitement par bosutinib et lorsque cela est cliniquement indiqué. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doit être corrigée avant l'administration de bosutinib et doit être surveillée périodiquement pendant le traitement.

Insuffisance rénale

Le traitement par bosutinib peut entraîner un déclin cliniquement significatif de la fonction rénale chez les patients atteints de LMC. Une diminution dans le temps du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été observée dans des études cliniques chez les patients traités par bosutinib. Chez les patients atteints de LMC PC nouvellement diagnostiquée et traités par 400 mg, on a observé une diminution médiane du DFGe, par rapport à l'inclusion, de 11,1 ml/min/1,73 m² à 1 an et de 14,1 ml/min/1,73 m² à 5 ans chez les patients sous traitement. Les patients atteints de LMC naïfs de traitement et traités par 500 mg ont présenté une baisse médiane du DFGe de 9,2 ml/min/1,73 m² à 1 an, de 12,0 ml/min/1,73 m² à 5 ans et de 16,6 ml/min/1,73 m² à 10 ans. Chez les patients prétraités atteints de LMC en PC et de LMC au stade avancé traités par 500 mg, la baisse médiane du DFGe a été de 7,6 ml/min/1,73 m² à 1 an, 12,3 ml/min/1,73 m² à 5 ans et 15,9 ml/min/1,73 m² à 10 ans pour les patients sous traitement. Chez les patients atteints de LMC Ph+ précédemment traités par un ou plusieurs TKI à la dose de 500 mg, la diminution médiane du DFGe par rapport à l'inclusion a été de 9,2 ml/min/1,73 m² à 1 an et de 14,5 ml/min/1,73 m² à 4 ans pour les patients sous traitement.

Il est important d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par bosutinib et de la surveiller étroitement pendant le traitement, en particulier chez les patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou des facteurs de risque de dysfonction rénale, y compris en cas d'utilisation concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques tels que les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA-II) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Lors d'une étude sur l'insuffisance rénale, les expositions au bosutinib ont été augmentées chez les patients présentant une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale. Une diminution de la dose est recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients dont la créatinine sérique était > 1,5 x LSN ont été exclus des études sur la LMC. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, une augmentation de l'exposition (ASC) au bosutinib a été observée au cours des études cliniques menées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère au début du traitement (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les données cliniques sont très limitées (n = 3) chez les patients atteints de LMC présentant une insuffisance rénale modérée et ayant reçu une dose de bosutinib augmentée à 600 mg.

Origine ethnique asiatique

D'après les analyses pharmacocinétiques de la population, les Asiatiques présentent une clairance plus faible, ce qui entraîne une augmentation de l'exposition. Par conséquent, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables, en particulier en cas d'augmentation de la dose.

Réactions cutanées graves

Le bosutinib peut provoquer des réactions cutanées sévères telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique. Le bosutinib doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une réaction cutanée sévère au cours du traitement.

Syndrome de lyse tumorale

En raison de la survenue possible d'un syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant d'instaurer le traitement par bosutinib (voir rubrique 4.8).

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante ayant conduit à une greffe du foie ou à une issue fatale.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'instauration d'un traitement par le bosutinib. Un médecin spécialisé en hépatologie et dans le traitement des infections par le VHB doit être consulté avant l'instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs au VHB (y compris ceux ayant une hépatite B active), ainsi que chez les patients dont la sérologie devient positive au VHB en cours du traitement. Les patients porteurs du VHB nécessitant un traitement par le bosutinib doivent être étroitement suivis pour détecter tout signe et symptôme d'infection active par le VHB tout au long du traitement et durant plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

Photosensibilité

L'exposition à la lumière directe du soleil ou aux rayons ultraviolets (UV) doit être évitée ou réduite au minimum en raison du risque de photosensibilité associé au traitement par le bosutinib. Les patients seront avisés de prendre des mesures telles que le port de vêtements protecteurs et l'application d'un écran solaire au facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Inhibiteurs du cytochrome P-450 (CYP)3A

L'administration concomitante de bosutinib et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée, car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique de bosutinib (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé, dans la mesure du possible, de s'orienter vers un autre traitement concomitant sans potentiel d'inhibition du CYP3A ou doté d'un potentiel d'inhibition minimale.

Si un inhibiteur du CYP3A puissant ou modéré doit être administré pendant le traitement par bosutinib, une interruption du traitement par bosutinib ou une réduction de la dose de bosutinib doit être envisagée.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de bosutinib et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée car elle entraîne une diminution de la concentration plasmatique de bosutinib (voir rubrique 4.5).

Interactions alimentaires

Les produits à base de pamplemousse, dont le jus de pamplemousse, ainsi que les autres aliments connus pour induire un effet inhibiteur du CYP3A, doivent être évités (voir rubrique 4.5).

Sodium alimentaire

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé de 100 mg, 400 mg ou 500 mg. Les patients soumis à un régime à faible teneur en sodium doivent être informés que ce produit est essentiellement « sans sodium ».

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

Effets d'autres médicaments sur le bosutinib

Inhibiteurs du CYP3A

Il convient d'éviter l'administration concomitante de bosutinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, néfazodone, mibéfradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, bocéprévir, télaprévir, produits à base de pamplemousse y compris le jus de pamplemousse) ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, fluconazole, ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, vérapamil, amprénavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprépitant, crizotinib, imatinib), car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique du bosutinib.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A et de bosutinib.

Il est recommandé, dans la mesure du possible, de s'orienter vers un autre traitement concomitant sans potentiel d'inhibition du CYP3A ou doté d'un potentiel d'inhibition minime.

Si un inhibiteur du CYP3A puissant ou modéré doit être administré pendant le traitement par bosutinib, une interruption du traitement par bosutinib ou une réduction de la dose de bosutinib doit être envisagée.

Dans une étude portant sur 24 sujets sains recevant 5 doses quotidiennes de 400 mg de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A) en concomitance avec une dose unique de 100 mg de bosutinib à jeun, le kétoconazole a multiplié d'un facteur 5,2 la C_{max} du bosutinib et d'un facteur 8,6 l'ASC du bosutinib dans le plasma, par rapport à l'administration du bosutinib seul.

Dans une étude portant sur 20 sujets sains, recevant une dose unique de 125 mg d'aprépitant (un inhibiteur modéré du CYP3A) en association avec une dose unique de 500 mg de bosutinib après un repas, l'aprépitant a multiplié par 1,5 la C_{max} du bosutinib et par 2,0 l'ASC du bosutinib dans le plasma, en comparaison avec l'administration de bosutinib seul.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de bosutinib et d'inducteurs puissants du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, bosentan, éfavirenz, éfavirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique du bosutinib.

Étant donné l'importante diminution de l'exposition au bosutinib observée en cas d'administration concomitante de bosutinib et de rifampicine, il est peu probable que l'augmentation de la dose de bosutinib lors de l'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A compense suffisamment la perte d'exposition.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A et du bosutinib.

Après la co-administration d'une dose unique de bosutinib et de 6 doses quotidiennes de 600 mg de rifampicine chez 24 sujets sains après le repas, l'exposition au bosutinib (C_{max} et ASC dans le plasma) a diminué de 14 % et 6 %, respectivement, par rapport aux valeurs enregistrées lors de l'administration de 500 mg de bosutinib seul.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante du bosutinib et d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Des antiacides à action rapide doivent être envisagés en remplacement des IPP. Le bosutinib et les antiacides doivent être administrés à des heures différentes dans la mesure du possible (p. ex. prise du bosutinib le matin et prise des antiacides le soir). Le bosutinib présente une hydrosolubilité dépendante du pH *in vitro*. Dans une étude menée chez 24 sujets sains à jeun, lorsqu'une dose unique de bosutinib (400 mg) par voie orale a été co-administrée avec des doses multiples de lansoprazole (60 mg) par voie orale, la C_{max} et l'ASC du bosutinib ont chuté à 54 % et 74 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque le bosutinib (400 mg) a été administré seul.

Effets du bosutinib sur d'autres médicaments

Dans une étude portant sur 27 sujets sains, recevant une dose unique de 500 mg de bosutinib en association avec une dose unique de 50 mg de mésilate de dabigatran étexilate (un substrat de la glycoprotéine P [P-gp]) après un repas, bosutinib n'a pas augmenté la C_{max} ni l'ASC du dabigatran dans le plasma, par rapport à l'administration de mésilate de dabigatran étexilate seul. Les résultats de cette étude indiquent que le bosutinib ne présente pas d'effets inhibiteurs cliniquement significatifs sur la P-gp.

Une étude *in vitro* indique que des interactions médicamenteuses sont peu probables aux doses thérapeutiques en raison de l'induction par bosutinib du métabolisme de médicaments substrats du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4.

Des études *in vitro* indiquent que des interactions médicamenteuses cliniques sont peu probables aux doses thérapeutiques en raison de l'inhibition par bosutinib du métabolisme de médicaments substrats du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4/5.

Des études *in vitro* indiquent que le bosutinib possède un faible potentiel d'inhibition de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, voie systémique), du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)1B1, de l'OATP1B3, du transporteur d'anions organiques (OAT)1, OAT3, du transporteur de cations organiques (OCT)2 à des concentrations cliniquement pertinentes, mais qu'il peut avoir un potentiel d'inhibition de la BCRP dans le tractus gastro-intestinal ainsi que de l'OCT1.

Antiarythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT

Le bosutinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant, ou susceptibles de développer, un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients sous antiarythmiques tels que l'amiodarone, le disopyramide, le procainamide, la quinidine et le sotalol ou d'autres médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, tels que la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, le dompéridone, l'halopéridol, la méthadone et la moxifloxacine (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par bosutinib et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose du traitement, ainsi que d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par bosutinib. En outre, elles doivent être averties que les vomissements ou diarrhées sont susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, car ils empêchent leur absorption complète.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du bosutinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le bosutinib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si le bosutinib est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par bosutinib, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le bosutinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Une étude portant sur du bosutinib radiomarké au [¹⁴C] menée chez le rat a démontré l'excrétion d'une radioactivité dérivée du bosutinib dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par bosutinib.

Fertilité

Sur la base d'observations non cliniques, le bosutinib est susceptible de nuire à la fonction de reproduction et à la fertilité chez l'être humain (voir rubrique 5.3). En raison du risque de baisse de la fertilité due au traitement par bosutinib, il est conseillé aux hommes traités par le bosutinib de se renseigner avant le début du traitement sur les possibilités de conservation du sperme.

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

Le bosutinib n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si un patient sous bosutinib présente des sensations vertigineuses, de la fatigue, des troubles visuels ou d'autres effets indésirables susceptibles d'avoir un impact sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines en toute sécurité, le patient doit renoncer à ces activités tant que ces effets indésirables persistent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au total, 1 372 patients atteints de leucémie ont reçu au moins une dose de bosutinib en monothérapie. La durée médiane du traitement était de 26,30 mois (intervalle : 0,03 à 170,49 mois). Ces patients étaient soit atteints d'une LMC PC nouvellement diagnostiquée, soit résistants ou intolérants aux traitements précédents pour une LMC en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique, ou encore d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) Ph+. Parmi ces patients, 268 (dose initiale de 400 mg) et 248 (dose initiale de 500 mg) sont issus des 2 études de phase 3 menées chez des patients atteints de LMC non précédemment traités, 60 (dose initiale de 400 mg) sont issus d'une étude de phase 2 menée chez des patients atteints de LMC non précédemment traités, 570 et 63 (phase 2 : dose initiale de 500 mg) sont issus de 2 études de phase 1/2 chez des patients atteints de leucémies Ph+ précédemment traitées, et 163 (dose initiale de 500 mg) sont issus d'une étude de phase 4 chez des patients atteints de LMC précédemment traitée. La durée médiane du traitement était de 55,1 mois (intervalle : 0,2 à 60,05 mois), 61,6 mois (0,03 à 145,86 mois), 15,3 mois (intervalle : 0,3 à 21,8 mois), 11,1 mois (intervalle : 0,03 à 170,49 mois), 30,2 mois (intervalle : 0,2 à 85,6 mois), 37,80 mois (intervalle : 0,16 à 50,0 mois), respectivement. Les analyses de sécurité incluaient les données d'une étude d'extension achevée.

Au moins un effet indésirable, tous grades de toxicité confondus, a été rapporté chez 1 349 patients (98,3 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez ≥ 20 % des patients étaient : diarrhée (80,4 %), nausées (41,5 %), douleurs abdominales (35,6 %), thrombocytopénie (34,4 %), vomissements (33,7 %), éruptions cutanées (32,8 %), élévation des ALAT (28,0 %), anémie (27,2 %), pyrexie (23,4 %), élévation des ASAT (22,5 %), fatigue (32,0 %) et céphalées (20,3 %). Au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 943 patients (68,7 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 rapportés chez ≥ 5 % des patients étaient : thrombopénie (19,7 %), élévation des ALAT (14,6 %), neutropénie (10,6 %), diarrhée (10,6 %), anémie (10,3 %), augmentation de la lipase (10,1 %), élévation des ASAT (6,7 %) et éruption cutanée (5,0 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques menés avec le bosutinib (tableau 2). Ils représentent une évaluation des données relatives aux effets indésirables survenus chez 1 372 patients atteints de LMC PC nouvellement diagnostiquée ou de LMC en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique, résistante ou intolérante à un traitement antérieur, ou atteints de

LAL Ph+ ayant reçu au moins une dose de bosutinib en monothérapie. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 – Effets indésirables du bosutinib

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures), rhinopharyngite
Fréquent	Pneumonie (y compris pneumonie atypique, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique, pneumonie nécrosante, pneumonie à streptocoques), grippe (y compris grippe H1N1), bronchite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Thrombocytopénie (y compris diminution du nombre de plaquettes), neutropénie (y compris diminution du nombre de neutrophiles), anémie (y compris diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges).
Fréquent	Leucopénie (y compris diminution du nombre de globules blancs)
Peu fréquent	Neutropénie fébrile, granulocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse
Peu fréquent	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation, hyperkaliémie (y compris augmentation du potassium sanguin), hypophosphatémie (y compris diminution du phosphore sanguin)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées
Fréquent	Dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Épanchement péricardique
Peu fréquent	Péricardite
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension (y compris augmentation de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle systolique, hypertension essentielle, crise hypertensive)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, toux
Fréquent	Hypertension pulmonaire (y compris hypertension artérielle pulmonaire, augmentation de la tension artérielle pulmonaire), insuffisance respiratoire
Peu fréquent	Œdème pulmonaire aigu (y compris œdème pulmonaire)
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées, douleur abdominale (y compris gêne abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, douleur gastro-intestinale)
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie anale, hémorragie gastrique, hémorragie intestinale, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie rectale, hémorragie gastro-intestinale haute), pancréatite (y compris pancréatite aiguë), gastrite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatotoxicité (y compris hépatite, hépatite toxique, affection hépatique), anomalie de

	la fonction hépatique (y compris augmentation des enzymes hépatiques, anomalie des tests de la fonction hépatique, augmentation des paramètres des tests de la fonction hépatique, augmentation des transaminases)
Peu fréquent	Atteinte hépatique (y compris atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, lésion hépatocellulaire)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash (y compris rash maculeux, rash maculo-papuleux rash papuleux, rash prurigineux), prurit
Fréquent	Réaction de photosensibilité (y compris lucite polymorphe), urticaire, acné
Peu fréquent	Érythème polymorphe, éruption exfoliative, dermatite d'origine médicamenteuse, vascularite cutanée
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson**, nécrolyse épidermique toxique**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, dorsalgie
Fréquent	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, atteinte de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	(Œdème (y compris œdème palpébral, œdème facial, œdème généralisé, œdème localisé, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périorbitaire, gonflement périphérique, gonflement, gonflement palpébral), pyrexie, fatigue (y compris asthénie, malaise)
Fréquent	Douleur thoracique (y compris gêne thoracique), douleur
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la lipase (y compris hyperlipasémie), augmentation de l'alanine aminotransférase (y compris anomalie de l'alanine aminotransférase), augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatinine sanguine.
Fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (y compris syndrome du QT long), augmentation de l'amylase (y compris hyperamylasémie), augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la bilirubine sanguine (y compris hyperbilirubinémie, augmentation de la bilirubine conjuguée, augmentation de la bilirubine non conjuguée)

** Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché.

Description de certains effets indésirables

Les descriptions figurant ci-dessous sont basées sur la population de sécurité incluant 1 372 patients ayant reçu au moins une dose de bosutinib et présentant soit une LMC PC nouvellement diagnostiquée, soit une LMC en phase chronique, accélérée ou en crise blastique ou une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) Ph+ avec résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Sur les 372 patients (27,1 %) ayant rapporté des événements indésirables d'anémie, 6 ont arrêté le traitement par bosutinib en raison d'une anémie. Une toxicité maximale de grade 1 a été observée chez 95 patients (25,5 %), une toxicité maximale de grade 2 chez 135 patients (36,3 %), de grade 3 chez 113 patients (30,4%) et de grade 4 chez 29 patients (7,8 %). Parmi ces patients, le délai médian avant le premier événement était de 29 jours (intervalle : 1 à 3 999 jours) et la durée médiane par événement était de 22 jours (intervalle : 1 à 3 682 jours).

Sur les 209 patients (15,2 %) ayant rapporté une neutropénie comme effet indésirable, 19 ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de la neutropénie. Une toxicité maximale de grade 1 a été observée chez 19 patients (9,1 %), une toxicité maximale de grade 2 chez 45 patients (21,5 %), de grade 3 chez 95 patients (45,5 %) et de grade 4 chez 50 patients (23,9 %). Parmi ces patients, le délai médian avant le premier événement était de 56 jours (intervalle : 1 à 1 769 jours) , et la durée médiane par événement était de 15 jours (intervalle : 1 à 913 jours).

Sur les 472 patients (34,4 %) ayant rapporté une thrombocytopénie comme effet indésirable, 42 ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de la thrombocytopénie. Une toxicité maximale de grade 1 a été observée chez 114 patients (24,2 %), une toxicité maximale de grade 2 chez 88 patients (18,6 %), de grade 3 chez 172 patients (36,4 %) et de grade 4 chez 98 patients (20,8 %). Parmi ces patients, le délai médian avant le premier événement était de 28 jours (intervalle : 1 à 1 688 jours) , et la durée médiane par événement était de 15 jours (intervalle : 1 à 3 921 jours).

Affections hépatobiliaires

Parmi les patients ayant rapporté des élévations de les ALAT ou des ASAT (tous grades confondus) comme effets indésirables, le délai médian de survenue observé a été de 29 jours, avec un intervalle de délai de survenue compris entre 1 et 3 995 jours pour les ALAT et les ASAT. La durée médiane d'un événement a été de 17 jours (intervalle : 1 à 1 148 jours), et de 15 jours (intervalle : 1 à 803 jours) pour les ALAT et les ASAT, respectivement .

Deux cas compatibles avec une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (définie par des élévations simultanées des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times$ LSN avec une bilirubine totale $> 2 \times$ LSN et une phosphatase alcaline $< 2 \times$ LSN), sans autre cause identifiée, sont survenus chez 2/1 711 patients (0,1 %) traités par le bosutinib.

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés en association avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL. Certains cas ont donné lieu à une insuffisance hépatique aiguë ou à une hépatite fulminante, conduisant à une transplantation hépatique ou à une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Sur les 1 103 patients (80,4 %) ayant présenté une diarrhée, 14 patients ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de cet effet. Des médicaments concomitants ont été administrés pour traiter la diarrhée chez 756 patients (68,5 %). Une toxicité maximale de grade 1 a été observée chez 575 patients (52,1 %), une toxicité maximale de grade 2 a été observée chez 383 patients (34,7 %), et de grade 3 chez 144 patients (13,1 %) ; 1 patient (0,1 %) a présenté un événement de grade 4. Parmi les patients présentant une diarrhée, le délai médian avant le premier événement était de 2 jours (intervalle : 1 à 2 702 jours) et la durée médiane de diarrhée de tout grade était de 2 jours (intervalle : 1 à 4 247 jours).

Parmi les 1 103 patients souffrant de diarrhée, 218 patients (19,8 %) ont été pris en charge par une interruption de leur traitement et 208 (95,4 %) d'entre eux ont repris ensuite le traitement par bosutinib. Parmi les patients ayant repris le traitement, 201 (96,6 %) n'ont pas présenté d'autre événement ni arrêté le traitement par bosutinib en raison d'un nouvel événement de diarrhée.

Affections cardiaques

Sept patients (0,5 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF (supérieur à 500 ms). Onze patients (0,8 %) ont présenté une augmentation de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Les patients présentant à l'inclusion une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou significative, y compris un allongement de l'intervalle QTc, ont été exclus des études cliniques (voir rubriques 5.1 et 5.3).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be - Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

L'expérience concernant un surdosage de bosutinib dans les études cliniques s'est limitée à des cas isolés. Les patients prenant une surdose de bosutinib doivent être mis sous surveillance et recevoir un traitement approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, code ATC : L01EA04.

Mécanisme d'action

Le bosutinib appartient à une classe pharmacologique de médicaments appelée inhibiteurs des protéines kinases. Le bosutinib inhibe la protéine kinase anormale BCR-ABL, qui est à l'origine de la LMC. Selon les études de modélisation, le bosutinib se lie au domaine kinase de BCR-ABL. Le bosutinib est également un inhibiteur des kinases de la famille Src, dont Src, Lyn et Hck. Le bosutinib inhibe de manière minimale le récepteur PDGF (*platelet-derived growth factor*) et le c-Kit.

Dans les études *in vitro*, le bosutinib inhibe la prolifération et la survie des lignées cellulaires établies de la LMC, des lignées cellulaires de la leucémie lymphoblastique aiguë Ph⁺ et des cellules primitives de LMC dérivées du patient. Le bosutinib a inhibé 16 des 18 formes de BCR-ABL résistantes à l'imatinib exprimées dans des lignées cellulaires myéloïdes murines. Le traitement par bosutinib a réduit la taille des tumeurs de la LMC se développant chez des souris Nude et a inhibé la croissance des tumeurs myéloïdes murines exprimant des formes de BCR-ABL résistantes à l'imatinib. Le bosutinib inhibe également le récepteur des tyrosine kinases c-Fms, les récepteurs EphA et B, les kinases des familles Trk, Axl et Tec, certains membres de la famille ErbB, la tyrosine kinase non réceptrice Csk, les sérine/thréonine kinases de la famille Ste20 et 2 protéines kinases dépendantes de la calmoduline.

Effets pharmacodynamiques

L'effet de l'administration du bosutinib 500 mg sur l'intervalle QTc corrigé a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée, à dose unique, en double aveugle (pour le bosutinib), avec permutation, contrôlée par placebo et par la moxifloxacine en ouvert chez des sujets sains.

Les résultats de cette étude indiquent que le bosutinib n'allonge pas l'intervalle QTc chez des sujets sains à la dose journalière de 500 mg prise avec des aliments et dans des conditions entraînant des concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques. Après l'administration d'une dose unique de bosutinib 500 mg par voie orale (dose thérapeutique) et de bosutinib 500 mg avec du kétoconazole 400 mg (pour atteindre des concentrations supra-thérapeutiques de bosutinib) chez des sujets sains, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 95 % concernant le changement moyen de l'intervalle QTc était inférieure à 10 ms à toutes les échéances après l'administration et aucun effet indésirable suggérant un allongement de l'intervalle QTc n'a été observé.

Dans une étude portant sur des sujets insuffisants hépatiques, une fréquence accrue de l'allongement de l'intervalle QTc > 450 ms a été observée, accompagnée d'une baisse de la fonction hépatique. Dans l'étude clinique de phase 1/2 portant sur des patients atteints de leucémies Ph⁺ précédemment traitées qui ont reçu 500 mg de bosutinib, une augmentation de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence a été constatée chez 9 (1,6 %) des 570 patients. Dans l'étude clinique de

phase 3 portant sur des patients atteints de LMC PC nouvellement diagnostiquée et traités par 400 mg de bosutinib, aucun patient du groupe traité par le bosutinib (N=268) n'a présenté d'augmentation de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Dans l'étude clinique de phase 3 portant sur des patients atteints de LMC PC Ph+ nouvellement diagnostiquée et traités par 500 mg de bosutinib, une augmentation de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport aux valeurs initiales a été observée chez 2 (0,8 %) des 248 patients recevant du bosutinib. Dans l'étude clinique de phase 4 menée chez des patients atteints de LMC Ph+ précédemment traités par un ou plusieurs ITK et traités par bosutinib 500 mg (N=163), aucun patient n'a présenté d'augmentation de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Un potentiel pro-arythmique du bosutinib ne peut être exclu.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude clinique en cas de LMC en PC non traitée précédemment

Étude avec le bosutinib 400 mg

Un essai de supériorité multicentrique, ouvert, de phase 3, à deux bras, a été mené pour étudier l'efficacité et la sécurité du bosutinib 400 mg une fois par jour en monothérapie par rapport à l'imatinib 400 mg une fois par jour en monothérapie chez des patients adultes atteints de LMC Ph+ PC nouvellement diagnostiquée. L'étude a randomisé 536 patients (268 dans chaque groupe de traitement) atteints de LMC Ph+ ou Ph- en PC, nouvellement diagnostiquée (population en intention de traiter [ITT]), dont 487 patients atteints de LMC Ph+ présentant les transcrits b2a2 et/ou b3a2 et des copies BCR-ABL > 0 à l'inclusion (population en intention de traiter modifiée [mITT]).

Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois (48 semaines) dans le groupe traité par bosutinib, par rapport au groupe traité par imatinib dans la population mITT. La RMM a été définie comme un rapport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport à la référence standardisée), avec un minimum de 3 000 transcrits ABL selon l'évaluation du laboratoire central.

Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la réponse cytogénétique complète (RCyC) à 12 mois, la durée de la RCyC, la durée de la RMM, la survie sans événement (SSE) et la survie globale (SG). La RCyC au 12^e mois a été définie comme l'absence de métaphases Ph+ lors de l'analyse des bandes chromosomiques de ≥ 20 métaphases dérivées de l'aspiration de moelle osseuse ou comme une RMM si une évaluation cytogénétique adéquate n'était pas disponible. Les valeurs p pour les critères d'évaluation autres que la RMM à 12 mois et la RCyC à 12 mois n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples.

Les caractéristiques de référence de la population mITT étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'âge (l'âge médian était de 52 ans pour le groupe bosutinib et de 53 ans pour le groupe imatinib, avec 19,5 % et 17,4 % de patients âgés de 65 ans ou plus, respectivement) ; le sexe (femmes 42,3 % et 44,0 %, respectivement) ; l'origine ethnique (caucasiens 78,0 % et 77,6 %, Asiatiques 12,2 % et 12,4 %, Noirs ou Afro-américains 4,1 % et 4,1 %, et autres 5,7 % et 5,4 %, respectivement, et 1 inconnu dans le groupe imatinib) ; et le score de risque de Sokal (risque faible 35,0 % et 39,4 %, risque intermédiaire 43,5 % et 38,2 %, risque élevé 21,5 % et 22,4 %, respectivement).

Après 60 mois de suivi de la population mITT, 60,2 % des patients traités par bosutinib (N=246) et 59,8 % des patients traités par imatinib (N=239) recevaient toujours un traitement de première ligne.

Après 60 mois de suivi de la population mITT, les arrêts de traitement dus à une progression de la maladie vers une LMC en PA ou CB chez les patients traités par le bosutinib étaient de 0,8 %, contre 1,7 % chez les patients traités par l'imatinib. Six (2,4 %) patients traités par bosutinib et 7 (2,9 %) patients traités par imatinib ont évolué vers une LMC en PA ou CB. Les abandons dus à une réponse sous-optimale ou à un échec thérapeutique, selon l'évaluation de l'investigateur, ont concerné 5,3 %

des patients du groupe traité par bosutinib, contre 15,5 % des patients du groupe traité par imatinib. Douze patients (4,9 %) sous bosutinib et 14 patients (5,8 %) sous imatinib sont décédés au cours de l'étude. Aucune évolution supplémentaire n'est survenue dans la population en ITT, toutefois deux décès supplémentaires ont été recensés dans le bras bosutinib dans la population en ITT.

Les résultats d'efficacité pour la RMM et la RCyC sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 - Résumé des résultats de RMM aux mois 12 et 18 et de RCyC au mois 12, par groupe de traitement dans la population mITT

Réponse	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Odds ratio (IC à 95 %) ^a
Réponse moléculaire majeure RMM au mois 12, n (%) (IC à 95%)	116 (47,2) ^b (40,9, 53,4)	89 (36,9) (30,8, 43,0)	1,55 (1,07, 2,23)
valeur p unilatérale	0,0100 ^b		
RMM au mois 18, n (%) (IC à 95 %)	140 (56,9) (50,7, 63,1)	115 (47,7) (41,4, 54,0)	1,45 (1,02, 2,07)
valeur p unilatérale	0,0208 ^c		
Réponse cytogénétique complète RCyC au mois 12, n (%) (IC à 95 %)	190 (77,2) ^b (72,0, 82,5)	160 (66,4) (60,4, 72,4)	1,74 (1,16, 2,61)
valeur p unilatérale	0,0037 ^b		

Remarque : La RMM a été définie comme un rapport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport à la référence standardisée), avec un minimum de 3 000 transcrits ABL selon l'évaluation du laboratoire central. La réponse cytogénétique complète a été définie comme l'absence de métaphases Ph+ lors de l'analyse des bandes chromosomiques de ≥ 20 métaphases dérivées de l'aspiration de moelle osseuse ou comme une RMM si une évaluation cytogénétique adéquate n'était pas disponible.

Abréviations : BCR-ABL = *Breakpoint cluster region-Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; CMH= Cochran-Mantel-Haenszel ; RCyC = réponse cytogénétique complète ; mITT = en intention de traiter modifiée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; N/n = nombre de patients ; Ph+=chromosome de Philadelphie positif.

^a Ajusté pour la région géographique et le score de Sokal lors de la randomisation.

^b Comparaison statistiquement significative au niveau de signification pré-spécifié ; basée sur le test CMH stratifié par région géographique et le score de Sokal lors de la randomisation.

^c Basé sur le test CMH stratifié par région géographique et le score de Sokal lors de la randomisation.

Au mois 12, le taux de RM⁴ (défini comme $\leq 0,01$ % de BCR-ABL [correspondant à une réduction ≥ 4 log par rapport à la référence standardisée] avec un minimum de 9 800 transcrits ABL) était plus élevé dans le groupe traité par bosutinib que dans le groupe traité par imatinib dans la population mITT (20,7 % [IC à 95 % : 15,7 %, 25,8 %] contre 12,0 % [IC à 95 % : 7,9 %, 16,1 %], respectivement, odds ratio (OR) 1,88 [IC à 95 % : 1,15, 3,08], valeur p unilatérale = 0,0052).

Aux mois 3, 6 et 9, le pourcentage de patients présentant une RMM était plus élevé dans le groupe traité par bosutinib que dans le groupe traité par imatinib (tableau 4).

Tableau 4 - Comparaison de la RMM aux mois 3, 6 et 9 en fonction du traitement dans la population mITT

Échéance	Nombre de sujets (%) présentant une RMM		Odds ratio (IC à 95 %) ^a
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	

Mois 3 (IC à 95%)	10 (4,1) (1,6, 6,5)	4 (1,7) (0,0, 3,3)	2,48 (0,77, 7,98)
Valeur p unilatérale ^b	0,0578		
Mois 6 (IC à 95 %)	86 (35,0) (29,0, 40,9)	44 (18,3) (13,4, 23,1)	2,42 (1,59, 3,69)
Valeur p unilatérale ^b	< 0,0001		
Mois 9 (IC à 95 %)	104 (42,3) (36,1, 48,4)	71 (29,5) (23,7, 35,2)	1,78 (1,22, 2,60)
Valeur p unilatérale ^b	0,0015		

Remarque : Les pourcentages étaient basés sur le nombre de patients dans chaque groupe de traitement. La RMM a été définie comme un rapport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport à la référence standardisée), avec un minimum de 3 000 transcrits ABL selon l'évaluation du laboratoire central.

Abréviations : BCR-ABL= (*Breakpoint cluster region*-Abelson) ; IC = intervalle de confiance ; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel ; mITT = en intention de traiter modifiée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; N = nombre de patients.

^a Ajusté pour la région géographique et le score de Sokal lors de la randomisation.

^b Basé sur le test CMH stratifié par région géographique et le score de Sokal lors de la randomisation.

Au mois 60, dans la population mITT, le pourcentage de patients présentant une RMM, une RM⁴ et une RM^{4,5} était plus élevé dans le groupe traité par bosutinib que dans le groupe traité par imatinib (tableau 5). Les taux de RMM au 60^e mois dans les sous-groupes de risque de Sokal sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 - Résumé de la réponse moléculaire au mois 60 dans la population mITT

Réponse	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Odds ratio (IC à 95 %) ^a
Réponse moléculaire au mois 60, n (%) (IC à 95 %)			
RMM	182 (74,0) (68,5, 79,5)	158 (65,6) (59,6, 71,6)	1,52 (1,02, 2,25)
RM ⁴	145 (58,9) (52,8, 65,1)	120 (49,8) (43,5, 56,1)	1,46 (1,02, 2,09)
RM ^{4,5}	119 (48,4) (42,1, 54,6)	93 (38,6) (32,4, 44,7)	1,50 (1,05, 2,16)

Remarque : Les RMM/ RM⁴/RM^{4,5} ont été définies comme un rapport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1/ 0,01/ 0,0032$ % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction $\geq 3/4/4,5$ log par rapport à la référence standardisée), avec un minimum de 3 000/9 800/30 990 transcrits ABL selon l'évaluation du laboratoire central.

Abréviations : BCR-ABL = *Breakpoint cluster region*-Abelson ; IC = intervalle de confiance ; mITT= en intention de traiter modifiée ; RMM = Réponse moléculaire majeure ; RM = réponse moléculaire ; N/n = nombre de patients.

^a Ajusté pour la région géographique et le score de Sokal lors de la randomisation.

Tableau 6 - Résumé de la RMM au mois 60 en fonction du score de risque de Sokal dans la population mITT

Réponse	Bosutinib	Imatinib	Odds ratio (IC à 95 %)
Risque de Sokal faible RMM, n (%) (IC à 95 %)	N=86 67 (77,9) (69,1, 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5, 80,6)	1,40 (0,71, 2,76)
Risque de Sokal	N=107	N=92	1,37 (0,74, 2,52)

intermédiaire RMM, n (%) (IC à 95 %)	79 (73,8) (65,5, 82,2)	62 (67,4) (57,8, 77,0)	
Risque de Sokal élevé RMM, n (%) (IC à 95 %)	N=53 36 (67,9) (55,4, 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5, 65,2)	1,97 (0,90, 4,32)

Remarque : Les pourcentages étaient basés sur le nombre de patients dans chaque groupe de traitement. La RMM a été définie comme un rapport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % selon l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport à la référence standardisée), avec un minimum de 3 000 transcrits ABL selon l'évaluation du laboratoire central.

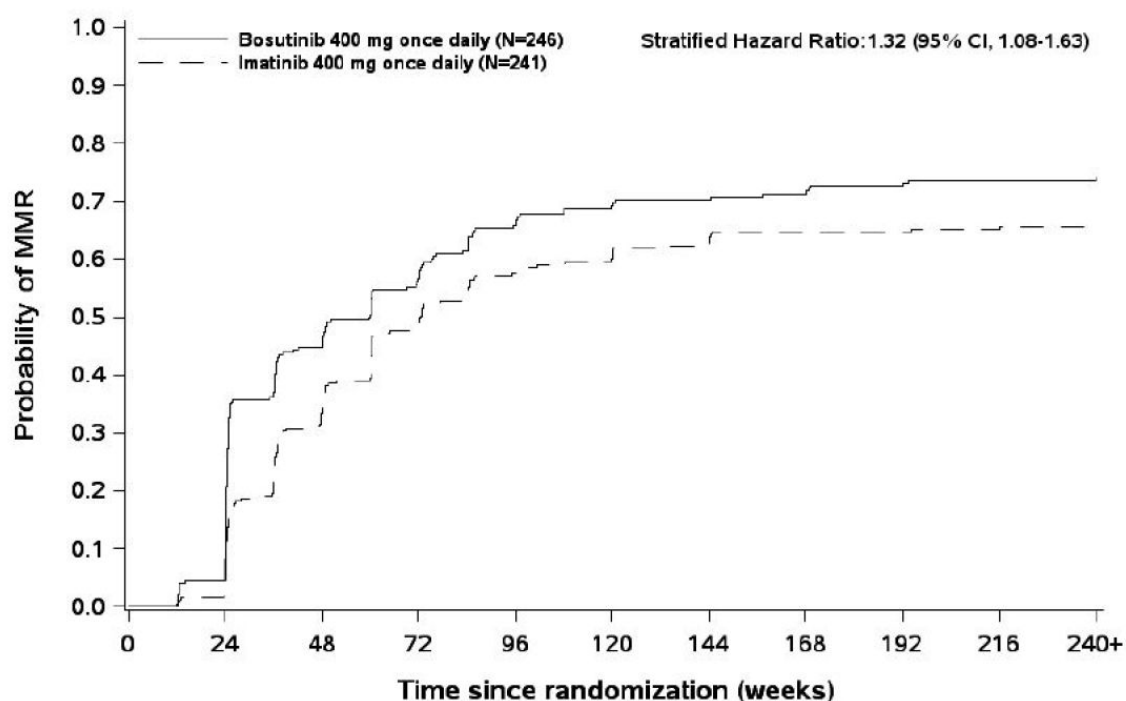
Abréviations : BCR-ABL = *Breakpoint cluster region-Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; mITT = en intention de traiter modifiée ; RMM = réponse moléculaire majeure ; N/n = nombre de patients.

L'incidence cumulée de la RCyC ajustée en fonction du risque concurrent d'arrêt du traitement sans RCyC était plus élevée dans le groupe traité par le bosutinib que dans le groupe traité par l'imatinib dans la population mITT (83,3 % [IC à 95 % : 78,1 %, 87,4 %] contre 76,8 % [IC à 95 % : 70,9 %, 81,6 %] au mois 60 ; *hazard ratio* [HR] issu d'un modèle stratifié de risques proportionnels sous-distributifs : 1,35, [IC à 95 % : 1,11, 1,64]). Le délai médian jusqu'à la RCyC (répondeurs uniquement) a été de 24,0 semaines (intervalle : 11,4 à 120,7) dans le groupe bosutinib, comparé aux 24,3 semaines (intervalle : 11,4 to 96,6) dans le groupe imatinib.

Le délai médian jusqu'à la RMM, RM⁴ et RM^{4.5} (répondeurs uniquement) a été de 36,1 semaines (intervalle : 11,9 à 241,9 mois), 83,7 mois (intervalle : 12,4 à 244,3 mois), et 108,0 semaines (intervalle : 24,1 à 242,1) pour le groupe traité par le bosutinib, contre 47,7 semaines (intervalle : 12,1 à 216,1 mois), 84,4 mois (intervalle : 23,6 à 241,9 mois), et 120,4 semaines (intervalle : 24,6 à 240,7), respectivement, pour le groupe traité par imatinib dans la population mITT.

L'incidence cumulée des RMM, RM⁴ et RMM^{4.5} ajustée pour le risque concurrent d'arrêt du traitement sans l'événement était plus élevée avec le bosutinib qu'avec l'imatinib, comme illustré par les figures 1 à 3.

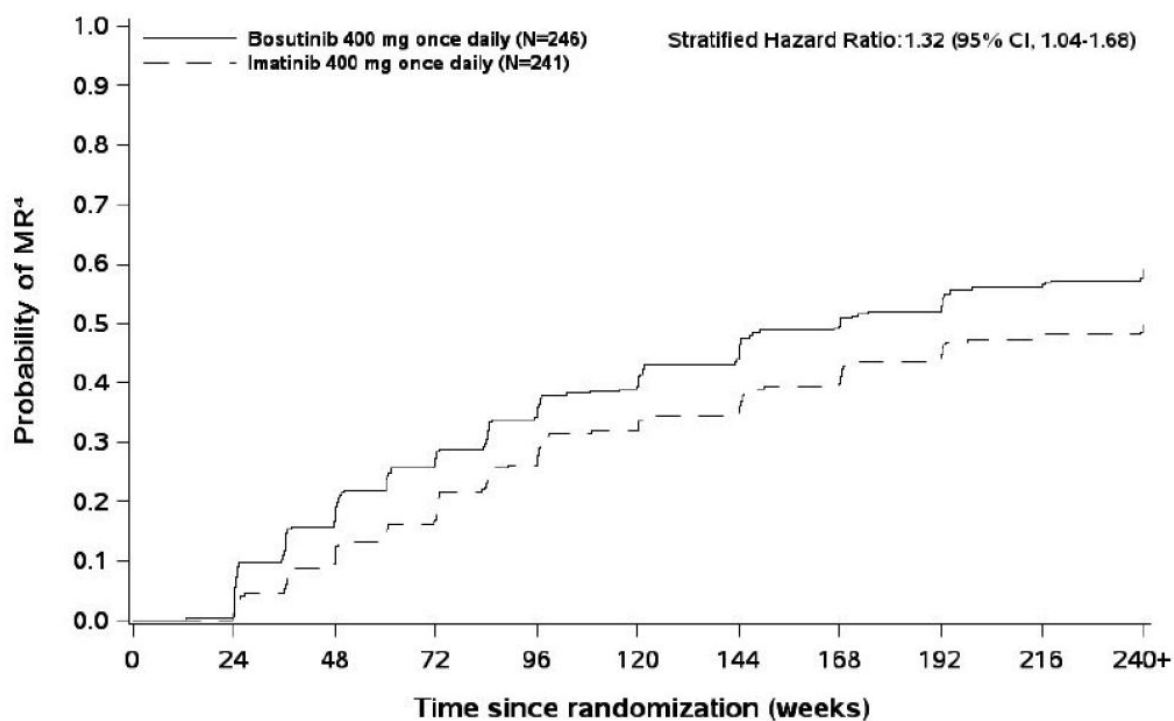
Figure 1 - Incidence cumulée de la RMM (population mITT)



Number at risk (Cumulative Events):

Bosutinib: 246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib: 241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

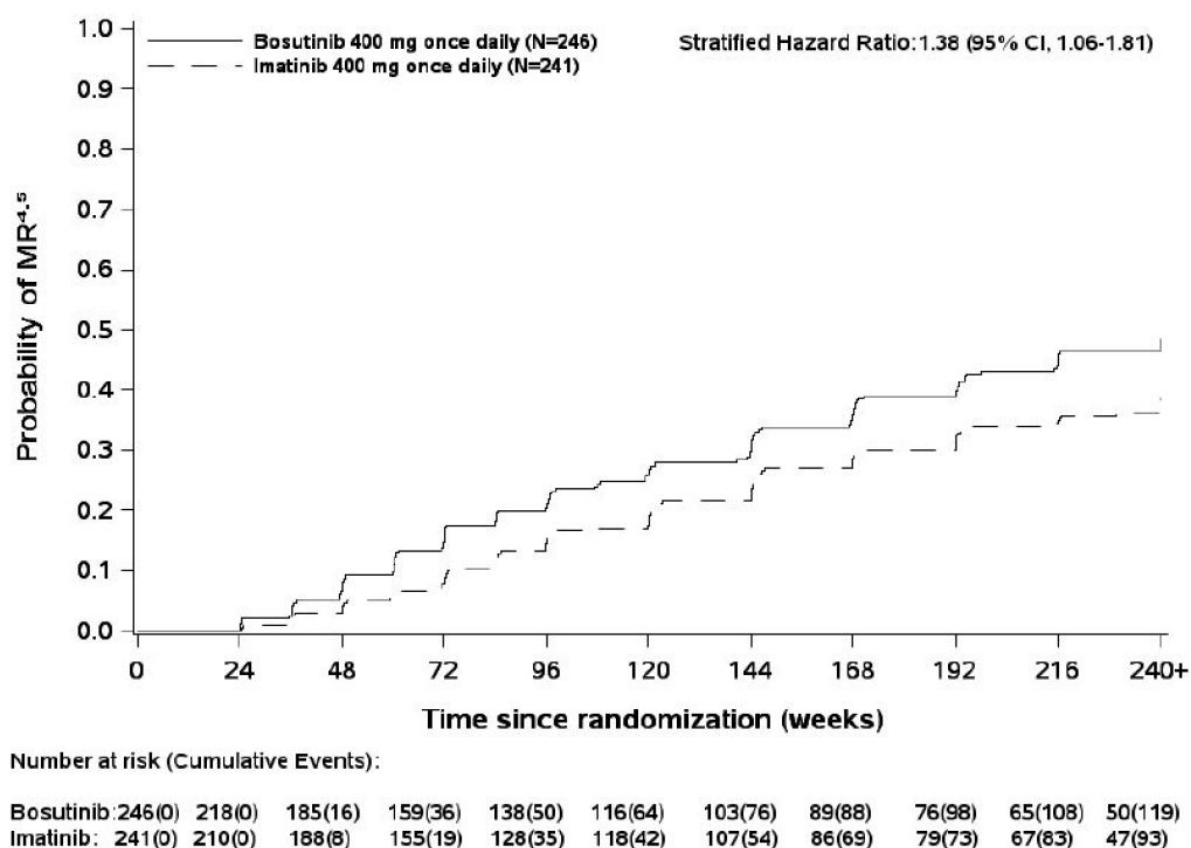
Figure 2 - Incidence cumulée de la RM⁴ (population mITT)



Number at risk (Cumulative Events):

Bosutinib: 246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Imatinib: 241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

Figure 3 - Incidence cumulée de la RM^{4,5} (population mITT)



Dans la population mITT, parmi les patients ayant obtenu une RCyC, l'estimation de Kaplan-Meier du maintien de la réponse à la quatrième année était de 97,4 % (IC à 95 % : 93,9 %, 98,9 %) et de 93,7 % (IC à 95 % : 88,9 %, 96,5 %) dans les groupes bosutinib et imatinib (HR 0,39 [IC à 95 % : 0,14, 1,13]), respectivement. Parmi les patients ayant obtenu une RMM, l'estimation de Kaplan-Meier du maintien de la réponse à la quatrième année était de 92,2 % (IC à 95 % : 86,8 %, 95,4 %) et de 92,0 % (IC à 95 % : 85,9 %, 95,5 %) dans les groupes bosutinib et imatinib (HR 1,09 [IC à 95 % : 0,49, 2,44]), respectivement.

Au mois 60, 43,9 % (IC 95 % : 37,7 %, 50,1 %) et 38,6 % (IC à 95 % : 32,4 %, 44,7 %) des patients traités par bosutinib et imatinib (OR 1,24 [IC à 95 % : 0,87, 1,78]) dans la population mITT, respectivement, présentaient une MR⁴ durable définie par les critères suivants : traitement pendant au moins 3 ans avec au moins une MR⁴ lors de toutes les évaluations au cours d'une période d'un an.

L'incidence cumulée des événements SSE sous traitement au mois 60 dans la population mITT était de 6,9 % (IC à 95 % : 4,2 %, 10,5 %) dans le bras bosutinib et 10,4 % (IC à 95 % : 6,9 %, 14,6 %) dans le bras imatinib (HR 0,64, IC à 95 % : 0,35, 1,17)

Les estimations de Kaplan-Meier de la SG au mois 60 pour les patients sous bosutinib et imatinib dans la population mITT étaient respectivement de 94,9 % (IC à 95 % : 91,1 %, 97,0 %) et 94,0 % (IC à 95 % : 90,1 %, 96,4 %), respectivement (HR 0,80, IC à 95 % : 0,37, 1,73)

Dans une analyse rétrospective, parmi les patients évaluable de la population ITT, un plus grand nombre de patients du groupe bosutinib 200/248 (80,6 %) a obtenu une réponse moléculaire précoce (transcrits BCR-ABL ≤ 10 % à 3 mois) par rapport aux patients du groupe imatinib 153/253 (60,5 %), OR 2,72 (IC à 95 % : 1,82, 4,08). La RMM et la SSE au mois 60 chez les patients sous bosutinib, avec ou sans réponse moléculaire précoce, sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 - Résultats au mois 60 chez les patients sous bosutinib présentant un taux de BCR-ABL $\leq 10\%$ vs $> 10\%$ au mois 3 dans la population ITT

Bosutinib (n=248)	Patients avec BCR-ABL $\leq 10\%$ à 3 mois (N=200)	Patients avec BCR-ABL $> 10\%$ à 3 mois (N=48)	Hazard Ratio (IC à 95 %)^a
Incidence cumulée de RMM, % (IC à 95 %)	84,0 (78,1, 88,4)	56,5 (41,1, 69,4)	2,67 (1,90, 3,75)
Incidence cumulée d'événements SSE, % (IC à 95 %)	5,5 (2,9, 9,3)	12,5 (5,1, 23,4)	0,40 (0,14, 1,17)

Abréviations : BCR-ABL = *Breakpoint cluster region-Abelson* ; IC = intervalle de confiance ; ITT = en intention de traiter ; RMM = Réponse moléculaire majeure ; SSE = survie sans événement ; N = nombre de patients avec $\geq 3\ 000$ copies ABL au mois 3.

^a Ajusté pour la région géographique et le score de Sokal lors de la randomisation.

Les patients du groupe bosutinib ont été moins nombreux [6 sous bosutinib (2,4 %) et 12 sous imatinib (5,0 %)] à présenter des mutations nouvellement détectables à 60 mois dans la population mITT.

Étude clinique de phase 1/2 chez des patients atteints de LMC résistante ou intolérante à l'imatinib en PC, en PA et en crise blastique

Un essai de phase 1/2 multicentrique, en ouvert, à bras unique a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de bosutinib 500 mg une fois par jour chez des patients atteints de LMC résistante ou intolérante à l'imatinib avec des cohortes distinctes pour les malades en phase chronique, accélérée et en crise blastique précédemment traités par un ITK (imatinib) ou par plusieurs ITK (imatinib suivi de lapatinib et/ou de nilotinib).

Au cours de cet essai, 570 patients ont été traités par bosutinib, dont des patients atteints de LMC PC précédemment traités par 1 seul ITK (imatinib), des patients atteints de LMC PC précédemment traités par l'imatinib et au moins un ITK supplémentaire (dasatinib et/ou nilotinib), des patients atteints de LMC en phase accélérée ou en crise blastique précédemment traités par au moins 1 ITK (imatinib), ainsi que des patients atteints de LLA Ph+ précédemment traités par au moins 1 ITK (imatinib).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à la semaine 24 chez les patients atteints de LMC PC résistante à l'imatinib précédemment traités par 1 seul ITK (imatinib). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient les taux cumulés de réponses cytogénétique et moléculaire, le délai d'apparition et la durée des réponses cytogénétique et moléculaire, la réponse des mutations qui étaient présentes à l'inclusion, la transformation en PA/CB, la survie sans progression et la SG pour toutes les cohortes.

Les patients recevant encore du bosutinib à la fin de l'étude de phase 1/2 et tirant un bénéfice du traitement par bosutinib selon le jugement de l'investigateur, ainsi que les patients ayant déjà arrêté le bosutinib dans le cadre de l'étude de phase 1/2 et faisant l'objet d'un suivi à long terme pour la survie ou ayant terminé l'étude de phase 1/2, étaient éligibles pour participer à l'étude d'extension. Chaque patient est resté dans l'étude d'extension, soit sous traitement par bosutinib, soit en suivi de survie à long terme, jusqu'à ce que le dernier patient atteigne 10 ans de suivi (période calculée à partir de la date de sa première dose de bosutinib administrée dans le cadre de l'étude de phase 1/2).

Les autres critères d'efficacité de l'étude d'extension incluaient la durée des réponses cytogénétique et moléculaire, la transformation en PA/CB, la survie sans progression et la SG.

Les analyses d'efficacité incluaient les données issues de cette étude d'extension achevée.

Patients atteints de LMC PC

Le tableau 8 présente les résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMC Ph+ PC précédemment traités par l'imatinib et au moins un ITK supplémentaire (suivi minimal de 120 mois et durée médiane de traitement de 9 mois (intervalle : 0,23 à 164,28 mois) et 20,2 % et 7,6 % toujours sous traitement à 60 et 120 mois, respectivement), ainsi que les résultats chez les patients atteints de LMC Ph+ PC précédemment traités par l'imatinib uniquement (suivi minimal de 120 mois et durée médiane du traitement de 26 mois (intervalle : 0,16 à 170,49 mois) et 40,5 % et 19,4 % toujours sous traitement à 60 et 120 mois, respectivement).

Patients atteints de LMC PA et CB

Le tableau 8 présente les résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase accélérée (PA) (suivi minimal de 12 mois et durée médiane du traitement de 10 mois (intervalle : 0,10 à 156,15 mois) et 12,7 % et 7,6 % toujours sous traitement à 60 et 120 mois, respectivement) et les patients atteints de LMC Ph+ en CB (suivi minimal de 120 mois et durée médiane du traitement de 2,8 mois (intervalle : 0,03 à 71,38 mois) et 3,1 % et 0 % toujours sous traitement à 60 et 120 mois, respectivement).

Tableau 8 - Résultats d'efficacité chez des patients précédemment traités atteints de LMC* en phase chronique et en phase avancée

	LMC Ph+ PC avec traitement antérieur par imatinib uniquement	LMC Ph+ PC avec traitement antérieur par imatinib et dasatinib ou nilotinib	Phase accélérée avec traitement antérieur par imatinib au moins	Crise blastique avec traitement antérieur par imatinib au moins
Réponse cytogénétique cumulée^a	N=262	N=112	N=72	N=54
RCyM, % (IC à 95 %)	59,9 (53,7, 65,9)	42,0 (32,7, 51,7)	40,3 (28,9, 52,5)	37,0 (24,3, 51,3)
RCyC, % (IC à 95 %)	49,6 (43,4, 55,8)	32,1 (23,6, 41,6)	30,6 (20,2, 42,5)	27,8 (16,5, 41,6)
Réponse moléculaire cumulée^a	N=197	N=107	N=54	N=48
RMM, % (IC à 95 %)	42,1 (35,1, 49,4)	17,8 (11,0, 26,3)	16,7 (7,9, 29,3)	10,4 (3,5, 22,7)
RM⁴, % (IC à 95 %)	37,1 (30,3, 44,2)	15,0 (8,8, 23,1)	13,0 (5,4, 24,9)	10,4 (3,5, 22,7)
Délai d'apparition de la RCyM chez les répondeurs uniquement^b, médiane (intervalle), semaines	12,3 (4,0, 346,0)	12,3 (3,9, 550,6)	12,0 (3,9, 144,7)	8,2 (3,9, 25,1)
Durée de la RCyM^b	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)	70,7 (63,1, 78,3)	66,6 (51,5, 81,7)	40,8 (20,9, 60,7)	21,2 (0,1, 42,3)
K-M à 10 ans, % (IC à 95 %)	65,3 (56,6, 74,0)	55,3 (36,3, 74,4)	40,8 (20,9, 60,7)	N/E
Médiane, semaines (IC à 95 %)	N/Att	N/Att	84,0 (24,0, N/E)	29,1 (11,9, 38,3)
Délai d'apparition de la RCyC chez les répondeurs uniquement^b, médiane (intervalle), semaines	24,0 (7,7, 240,6)	24,0 (11,6, 216,0)	23,8 (4,1, 120,0)	8,4 (3,9, 25,1)
Durée de la RCyC^b	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)	69,7 (61,3, 78,2)	54,4 (36,7, 72,1)	40,0 (18,5, 61,5)	24,9 (0,9, 48,9)
K-M à 10 ans, % (IC à 95 %)	63,4 (54,0, 72,8)	40,8 (22,0, 59,6)	40,0 (18,5, 61,5)	N/E
Médiane, semaines (IC à 95 %)	N/Att	252,0 (24,0, N/E)	72,0 (36,1, N/E)	20,0 (9,1, 29,6)
Délai d'apparition de la RMM chez les répondeurs uniquement^b, médiane (intervalle), semaines	35,6 (3,1, 367,1)	12,4 (4,0, 171,7)	36,1 (12,1, 144,1)	4,7 (3,9, 168,9)
Durée de la RMM^b	N=83	N=19	N=9	N=5
K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)	74,1 (64,2, 83,9)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	60,0
K-M à 10 ans, % (IC à 95 %)	63,4 (50,2, 76,6)	70,0 (47,5, 92,5)	66,7 (35,9, 97,5)	(17,1, 100,0)
Médiane, semaines (IC à 95 %)	N/Att	N/Att	N/Att	N/E
Délai d'apparition de la RM⁴ chez les répondeurs uniquement^b,	28,0 (3,1, 583,1)	23,8 (4,0, 240,1)	24,1 (22,9, 96,0)	4,7 (3,9, 284,9)

médiane (intervalle), semaines				
Durée de la RM^{4b,e}	N=73	S/O	S/O	S/O
K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)	74,7 (64,2, 85,2)			
K-M à 10 ans, % (IC à 95 %)	60,8 (46,1, 75,4)			
Médiane, semaines (IC à 95 %)	N/Att			
Passage à la PA/CB^c	N=284	N=119	N=79	S/O
Transformation en cours de traitement, n	15	5	3	
Survie sans progression de la maladie^c	N=284	N=119	N=79	N=64
IncCum à 5 ans, % (IC à 95 %)^d	19,7 (15,6, 24,9)	24,4 (17,8, 33,4)	41,8 (32,2, 54,2)	67,2 (56,6, 79,7)
IncCum à 10 ans, % (IC à 95 %)^d	23,9 (19,5, 29,5)	26,9 (20,0, 36,2)	41,8 (32,2, 54,2)	N/E
Survie globale^c	N=284	N=119	N=79	N=64
K-M à 5 ans, % (IC à 95 %)	83,5 (78,7, 88,3)	74,1 (64,8, 83,4)	58,5 (46,9, 70,2)	22,5 (7,1, 37,9)
K-M à 10 ans, % (IC à 95 %)	71,5 (64,4, 78,7)	60,4 (47,2, 73,7)	50,7 (36,5, 65,0)	22,5 (7,1, 37,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	N/Att	N/Att	N/Att	10,9 (8,7, 19,7)

Date de saisie des données : étude de phase 1/2 02oct2015, étude d'extension 02sep2020.

Critères de réponse cytogénétique : la RCyM englobait les réponses cytogénétiques complètes (0 % de métaphases Ph+ de la moelle osseuse et < 1 % de cellules positives après hybridation *in situ* en fluorescence [FISH]) ou partielles (1-35%). Les réponses cytogénétiques étaient basées sur le pourcentage de métaphases Ph+ sur ≥ 20 cellules métaphasiques dans chaque prélèvement de moelle osseuse.

L'analyse FISH (≥ 200 cellules) a pu être utilisée pour les évaluations cytogénétiques post-inclusion en l'absence de ≥ 20 métaphases. Dans l'étude d'extension, la RCyC a été imputée sur la base de la RMM si aucune évaluation cytogénétique valide n'était disponible à une date spécifique.

Critères de réponse moléculaire : Dans l'étude de phase 1/2, la RMM/MR⁴ a été définie comme ≤ 0,1/0,01 % de transcrits BCR-ABL selon l'évaluation d'un laboratoire central (pas à l'échelle internationale). Dans l'étude d'extension, les répondeurs avaient une RMM/MR⁴ indiquée dans le cahier d'observation (*case report form*), évaluée par un laboratoire local.

Abréviations : PA=phase accélérée ; CB=crise blastique ; Ph+= à chromosome Philadelphie-positif ; PC=phase chronique ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; K-M = Kaplan-Meier ; N/n=nombre de patients ; S/O=sans objet ; N/Att=non atteint lors du suivi minimal ; N/E=non estimable ; IC=intervalle de confiance ; RCyM=réponse cytogénétique majeure ; RCyC=réponse cytogénétique complète ; IncCum=incidence cumulée ; RMM=réponse moléculaire majeure ; BCR-ABL= *Breakpoint cluster region-Abelson*.

^a Inclut les patients (N) présentant une évaluation valide à l'inclusion. pour la réponse cytogénétique et les patients non originaires de Chine, d'Afrique du Sud, d'Inde ou de Russie pour la réponse moléculaire, car les échantillons n'ont pas pu être exportés pour l'évaluation moléculaire dans ces pays. Les analyses permettent d'inclure en tant que répondeurs les patients qui présentaient une réponse à l'inclusion et qui l'ont maintenue par la suite. La durée minimale de suivi (temps écoulé entre la première dose administrée au dernier patient et la date de saisie des données) est de 120 mois.

^b Inclut les patients (N) qui ont atteint ou maintenu une réponse.

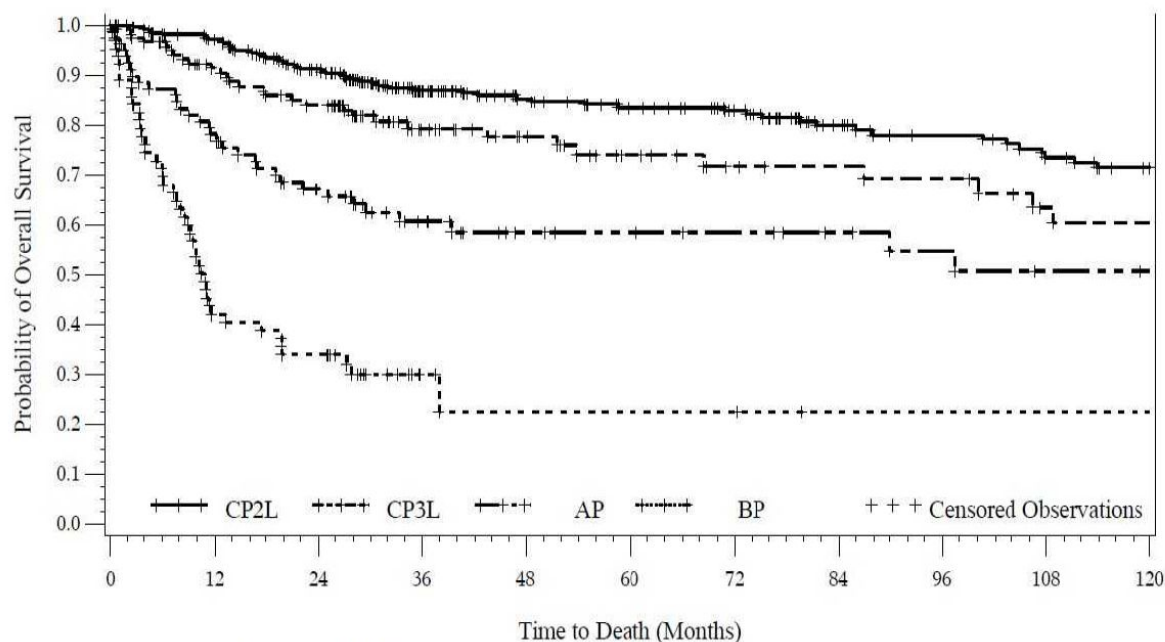
^c Y compris les patients (N) ayant reçu au moins 1 dose de bosutinib.

^d Analyse de l'incidence cumulée ajustée pour le risque concurrent d'arrêt du traitement sans l'événement.

^e Non analysé pour les groupes à effectifs limités.

La survie globale dans les cohortes PC, PA et CB est représentée graphiquement dans la figure 4.

Figure 4 – Estimation de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) dans CP2L, CP3L, PA et CB



Subject at Risk / Cumulative Events (n)

CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	20/30
AP	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BP	64/0	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Tableau 9 - Réponse en fonction du statut de mutations BCR-ABL identifiées à l'inclusion chez les patients évaluable atteints de LMC PC :
avant traitement par imatinib et dasatinib et/ou nilotinib (3^e ligne)

Mutation BCR-ABL à l'inclusion	Fréquence à l'inclusion n (%) ^a	RCyM atteinte ou maintenue Rép/Eval ^b (%) N=112
Mutation évaluée	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Pas de mutation	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Au moins 1 mutation	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutations résistantes au dasatinib	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutations résistantes au nilotinib ^c	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Date de saisie des données : Étude de phase 1/2 02oct2015, étude d'extension 02sep2020

Remarque : les mutations présentes à l'inclusion ont été identifiées avant que le patient ne reçoive la première dose du médicament à l'étude.

Abréviations : BCR-ABL = *Breakpoint cluster region-Abelson* ; PC = phase chronique ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; RCyM = réponse cytogénétique majeure ; N/n = nombre de patients ; Rép=répondeurs ; Eval = évaluable.

^a Le pourcentage repose sur l'évaluation du nombre de patients porteurs de mutations à l'inclusion.

^b La population évaluable comprend les patients ayant fait l'objet d'une évaluation valide de la pathologie à l'inclusion

^c 2 patients ont présenté plus de 1 mutation dans cette catégorie

Un patient porteur d'une mutation E255V précédemment traité par nilotinib a atteint une RHC comme meilleure réponse.

Les essais *in vitro* ont indiqué une activité limitée du bosutinib contre les mutations T315I ou V299L. Aucune activité clinique n'est donc attendue chez les patients portant ces mutations.

Étude clinique de phase 4 menée dans la LMC Ph+ précédemment traitée par un ou plusieurs ITK

Une étude multicentrique de phase 4, en ouvert, non randomisée et à bras unique a évalué l'efficacité et la sécurité du bosutinib 500 mg une fois par jour chez des patients atteints de LMC résistante ou intolérante aux ITK, avec des cohortes séparées pour les maladies PC, PA ou CB précédemment traitées par un ou plusieurs ITK.

Dans cette étude, 163 patients ont été traités par bosutinib, dont 46 patients atteints de LMC PC Ph+ et traités précédemment par un ITK (imatinib ou dasatinib ou nilotinib), 61 patients atteints de LMC PC Ph+ et traités précédemment par deux ITK (imatinib et/ou dasatinib et/ou nilotinib), 49 patients atteints de LMC Ph+ PC traités précédemment par 3 ITK (imatinib, dasatinib et nilotinib), 4 patients atteints de LMC Ph+ PA traités précédemment par au moins 1 ITK (2 patients précédemment traités par 2 ITK et 2 patients précédemment traités par 3 ITK), ainsi que 3 patients atteints de LMC Ph- traités précédemment par au moins 1 ITK.

Le critère principal d'efficacité était la RCyM cumulée confirmée à 1 an (semaine 52) chez les patients atteints de LMC Ph+ PC ayant déjà reçu 1 ou 2 ITK et chez les patients atteints de LMC Ph+ PC ayant déjà reçu 3 ITK. Pour les patients atteints de LMC Ph+ PA et CB ayant déjà reçu un traitement par ITK, le critère d'efficacité principal était la réponse hématologique globale (RHG) cumulée confirmée à 1 an (semaine 52). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité chez les patients atteints de LMC Ph+ PC comprennent la réponse cytogénétique et moléculaire cumulée, la durée des réponses cytogénétique et moléculaire, la réponse aux mutations à l'inclusion, la transformation en PA/CB, la SSP et la SG. Les critères d'évaluation supplémentaires dans la cohorte Ph+ PA/CB comprennent les taux de réponses cytogénétiques et moléculaires cumulées, la SSP et la SG.

Patients atteints de LMC PC

Le critère d'évaluation principal, à savoir le taux cumulé de RCyM confirmée (IC à 95 %) à 1 an (52 semaines), était de 76,5 % (66,9, 84,5) chez les patients précédemment traités par 1 ou 2 ITK et de 62,2 % (46,5, 76,2) chez les patients traités par 3 ITK antérieurs.

Le tableau 10 présente les résultats d'efficacité supplémentaires à la fin de l'étude, après un suivi minimal de 3 ans, chez les patients atteints de LMC Ph+ PC et précédemment traités par 1 (durée médiane du traitement 47,5 mois (intervalle : 0,9 à 50,1 mois) et 60,9 % toujours sous traitement), 2 (durée médiane du traitement 41,9 mois (intervalle : 0,4 à 48,9 mois) et 45,9 % toujours sous traitement) et 3 (durée médiane du traitement 20,0 mois (intervalle : 0,2 à 48,9 mois) et 38,8 % sous traitement) ITK.

Tableau 10 – Résultats d'efficacité chez des patients précédemment traités atteints de LMC Ph+ en phase chronique

	LMC Ph+ PC traitée par 1 ITK antérieur	LMC Ph+ PC traitée par 2 ITK antérieurs	LMC Ph+ PC traitée par 3 ITK antérieurs	Total Ph+ Cohorte LMC PC
RCyM^a cumulée confirmée à 1 an, % (IC à 95 %)	N=43 83,7 (69,3, 93,2)	N=55 70,9 (57,1, 82,4)	N=45 62,2 (46,5, 76,2)	N=143 72,0 (63,9, 79,2)
Réponse cytogénétique cumulée^{a,b}	N=46 88,4 (74,9, 96,1)	N=55 85,5 (73,3, 93,5)	N=45 77,8 (62,9, 88,8)	N=143 83,9 (76,9, 89,5)
RCyM, % (IC à 95 %)	86,0 (72,1, 94,7)	83,6 (71,2, 92,2)	73,3 (58,1, 85,4)	81,1 (73,7, 87,2)

RCyC, % (IC à 95 %)				
Réponse moléculaire cumulée^{a,b}	N=46	N=55	N=48	N=149
RMM, % (IC à 95 %)	82,6 (68,6, 92,2)	76,4 (63,0, 86,8)	56,3 (41,2, 70,5)	71,8 (63,9, 78,9)
MR⁴, % (IC à 95 %)	73,9 (58,9, 85,7)	63,6 (49,6, 76,2)	41,7 (27,6, 56,8)	59,7 (51,4, 67,7)
MR^{4,5}, % (IC à 95 %)	58,7 (43,2, 73,0)	50,9 (37,1, 64,6)	35,4 (22,2, 50,5)	48,3 (40,1, 56,6)
Délai d'apparition de la réponse cytogénétique chez les répondeurs uniquement^b, médiane (intervalle), mois				
RCyM	3,0 (1,0, 11,8)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 11,8)
RCyC	3,0 (1,0, 17,6)	2,9 (0,3, 6,4)	3,0 (1,8, 8,8)	3,0 (0,3, 17,6)
Durée de la réponse cytogénétique^b				
RCyM, K-M à 3 ans, % (IC à 95 %)	96,6 (77,9, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	96,9 (79,8, 99,6)	95,6 (88,7, 98,4)
RCyC, K-M à 3 ans, % (IC à 95 %)	94,4 (77,2, 99,5)	94,4 (79,2, 98,6)	100,0 (100,0, 100,0)	96,5 (89,5, 98,9)
Délai d'apparition de la réponse moléculaire chez les répondeurs uniquement, médiane (intervalle), mois				
RMM	3,0 (2,8, 23,3) 6,0 (2,8, 47,4)	3,0 (1,0, 35,9) 3,1 (1,0, 36,1)	3,1 (1,8, 9,3) 3,2 (1,8, 47,9)	3,0 (1,0, 35,9) 5,5 (1,0, 47,9)
RM⁴	9,2 (2,8, 47,6)	6,0 (2,8, 36,2)	5,8 (1,8, 18,0)	6,0 (1,8, 47,6)
RM^{4,5}				
Durée de la réponse moléculaire^b				
RMM, K-M à 3 ans, % (IC à 95 %)	90,7 (73,9, 96,9)	81,5 (63,2, 91,3)	90,2 (65,9, 97,5)	87,2 (78,0, 92,7)
RM⁴, K-M à 3 ans, % (IC à 95 %)	89,5 (70,9, 96,5)	68,7 (48,0, 82,5)	85,2 (51,9, 96,2)	80,7 (69,4, 88,1)
Date de saisie des données : 23nov2020. Abréviations : Ph+= à chromosome Philadelphie-positif ; PC=phase chronique ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; K-M = Kaplan-Meier ; N=nombre de patients ; IC=intervalle de confiance ; RCyM=réponse cytogénétique majeure ; RCyC=réponse cytogénétique complète ; RMM=réponse moléculaire majeure ; MR⁴=réduction ≥ 4 log des transcrits BCR-ABL par rapport à la référence standardisée ; MR^{4,5}= réduction $\geq 4,5$ log des transcrits BCR-ABL par rapport à la référence standardisée. Critères pour la RCyM cumulée confirmée : La réponse est confirmée par 2 évaluations consécutives réalisées à au moins 28 jours d'intervalle. Pour être considéré comme répondeur, le patient doit avoir maintenu une réponse initiale pendant au moins 52 semaines ou s'être amélioré par rapport à l'inclusion. Les patients présentant une réponse cytogénétique partielle (RCyP) à l'inclusion doivent obtenir une RCyC en cours de traitement pour être considérés comme des répondeurs cytogénétiques. Les patients présentant au moins une RMM et une réponse moléculaire plus profonde que la réponse à l'inclusion sont considérés comme des répondeurs RCyC confirmés. Critères pour la réponse cytogénétique cumulée : la réponse cytogénétique majeure englobait les réponses cytogénétiques complètes (0 % de métaphases Ph+ de la moelle osseuse et <1 % de cellules positives après				

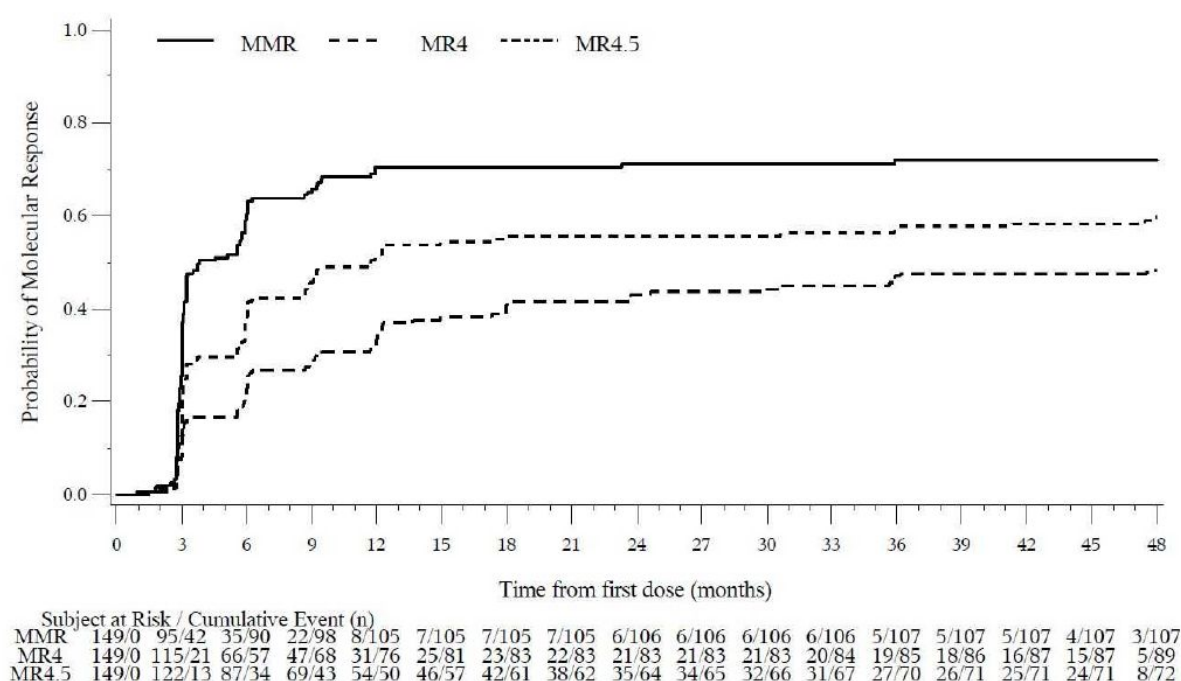
hybridation in situ en fluorescence [FISH]) ou partielles (1-35 %). Les réponses cytogénétiques étaient basées sur le pourcentage de métaphases Ph+ sur ≥ 20 cellules métaphasiques dans chaque prélèvement de moelle osseuse. L'analyse FISH (≥ 200 cellules) a pu être utilisée pour évaluer la RCyC en l'absence de ≥ 20 métaphases. Les patients n'ayant pas d'évaluation de moelle osseuse ou d'analyse FISH valide et présentant au moins une RMM sont considérés comme en RCyC. Critères pour la réponse moléculaire cumulée : Les RMM, RM⁴ et RM^{4.5} ont été définies comme un rapport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % et $\leq 0,0032$ % selon l'échelle internationale, respectivement (correspondant à une réduction ≥ 3 , de ≥ 4 et de $\geq 4,5$ log par rapport à la référence standardisée), avec un minimum de 10 000/10 000 et 32 000 transcrits ABL respectivement, selon l'évaluation du laboratoire central.

^a Inclut les patients (N) présentant une évaluation valide à l'inclusion. La durée minimale de suivi (temps écoulé entre la première dose administrée au dernier patient et la date de saisie des données) est de 36 mois.

^b Inclut les patients (N) qui ont atteint ou maintenu une réponse.

L'incidence cumulée des RMM, RM⁴ et RM^{4.5} ajustée pour le risque concurrent d'arrêt du traitement sans l'événement est illustré à la figure 5.

Figure 5 - Incidence cumulée de la réponse moléculaire (population en PC évaluable)



Les réponses moléculaires obtenues par ligne de traitement sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11 - Réponses moléculaires obtenues

	LMC Ph+ PC traitée par 1 ITK antérieur	LMC Ph+ PC traitée par 2 ITK antérieurs	LMC Ph+ PC traitée par 3 ITK antérieurs	Cohorte totale LMC PC Ph+
Patients sans RMM à l'inclusion	N=25	N=28	N=26	N=79
RMM, % (IC à 95 %)	76,0 (54,9, 90,6)	64,3 (44,1, 81,4)	38,5 (20,2, 59,4)	59,5 (47,9, 70,4)
Patients sans RM⁴ à l'inclusion^a	N=37	N=38	N=37	N=112
RM⁴, % (IC à 95 %)	70,3 (53,0, 84,1)	55,3 (38,3, 71,4)	32,4 (18,0, 49,8)	52,7 (43,0, 62,2)
Patients sans RM^{4.5} à l'inclusion^a	N=42	N=46	N=43	N=131

RM^{4,5}, % (IC à 95 %)	54,8 (38,7, 70,2)	43,5 (28,9, 58,9)	30,2 (17,2, 46,1)	42,7 (34,1, 51,7)
Patients sans RMM à l'inclusion^a	N=21	N=27	N=22	N=70
RM plus profonde, % (IC à 95 %)	85,7 (63,7, 97,0)	66,7 (46,0, 83,5)	63,6 (40,7, 82,8)	71,4 (59,4, 81,6)
Date de saisie des données : 23nov2020. Abréviations : Ph+= à chromosome Philadelphie-positif ; PC=phase chronique ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; N=nombre de patients ; IC=intervalle de confiance ; RMM=réponse moléculaire majeure : RM=réponse moléculaire ; MR⁴=réduction ≥ 4 log des transcrits BCR-ABL par rapport à la référence standardisée ; MR^{4,5}= réduction $\geq 4,5$ log des transcrits BCR-ABL par rapport à la référence standardisée. ^aInclut les patients (N) présentant une évaluation valide à l'inclusion. Pour être considéré comme répondeur, le patient doit avoir obtenu une amélioration de sa réponse par rapport à l'évaluation initiale. Critères pour la réponse moléculaire : Les RMM, RM⁴ et RM^{4,5} ont été définies comme un rapport BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ %, $\leq 0,01$ % et $\leq 0,0032$ % selon l'échelle internationale, respectivement (correspondant à une réduction ≥ 3, de ≥ 4 et de $\geq 4,5$ log par rapport à la référence standardisée), avec un minimum de 10 000/10 000 et 32 000 transcrits ABL respectivement, selon l'évaluation du laboratoire central.				

Chez les patients en PC, il n'y a pas eu de progression en cours de traitement vers une LMC PA ou CB.

Patients atteints de LMC PA

Chez les patients atteints de LMC Ph+ PA, la durée médiane du traitement était de 22,1 mois (intervalle : 1,6 à 50,1 mois), la RHG cumulée confirmée à 1 an (52 semaines) était de 75,0 % (IC à 95 % : 19,4, 99,4), de même que le taux cumulé de RCyC, les 3 patients ayant maintenu leur RCyC sous traitement.

Réponse en fonction des mutations BCR-ABL à l'inclusion

Dix patients de la cohorte PC présentaient des mutations à l'inclusion (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 chacun], Y253F et G250E [n=2 chacun]). Un patient de la cohorte PC présentait une mutation F359I identifiée le 8^e jour de l'étude. Un patient de la cohorte PA présentait deux mutations (F311L et L387F) à l'inclusion. Dans la cohorte PC, parmi les patients présentant des mutations, des réponses moléculaires ont été observées chez 4/11 patients, (36,4 %) ; 1 patient présentant une mutation E255V a obtenu une RMM et 3 patients présentant respectivement une mutation F359I, Y253F et A365V ont obtenu une RM^{4,5}. Le patient présentant des mutations dans la cohorte PA n'a pas obtenu de réponse.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du bosutinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteints de LMC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration d'une dose unique de bosutinib (500 mg) au moment du repas à des sujets sains, la biodisponibilité absolue était de 34 %. L'absorption a été relativement lente, avec un temps médian nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) de plus de 6 heures. Le bosutinib présente des augmentations de l'ASC et de la C_{max} proportionnelles à la dose pour les posologies allant de 200 à 600 mg. L'absorption d'aliments a multiplié la C_{max} du bosutinib d'un facteur 1,8 et l'ASC a augmenté d'un facteur 1,7 par rapport à une prise à jeun. Chez les patients atteints de LMC, à l'état d'équilibre, la C_{max} (moyenne géométrique, coefficient de variation [CV]%) était de 145 (14) ng/ml et l'ASCss (moyenne géométrique, CV%) était de 2 700 (16) ng•h/ml après l'administration quotidienne de 400 mg de bosutinib avec de la nourriture. Après l'administration

quotidienne de 500 mg de bosutinib avec de la nourriture, la $C_{\max}$ était de 200 (6) ng/ml et l'ASCss était de 3 640 (12) ng•h/ml. La solubilité du bosutinib est dépendante du pH et l'absorption est réduite lorsque le pH gastrique augmente (voir rubrique 4.5).

Distribution

Après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 120 mg de bosutinib à des volontaires sains, le bosutinib a montré un volume moyen (% du coefficient de variation [CV]) de distribution de 2 331 (32) litres, ce qui suggère que le bosutinib est largement distribué dans les tissus extra-vasculaires.

Le bosutinib était fortement lié aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* (94 %) et *ex vivo* chez des sujets sains (96 %), et la liaison s'est avérée indépendante de la concentration.

Biotransformation

Des études *in vitro* et *in vivo* ont indiqué que le bosutinib (substance mère) est principalement soumis au métabolisme hépatique chez l'être humain. Après l'administration d'une ou plusieurs doses de bosutinib (400 ou 500 mg) à des humains, les principaux métabolites circulants semblaient être du bosutinib oxychloré (M2) et *N*-déméthylé (M5), le *N*-oxyde (M6) de bosutinib étant un métabolite circulant mineur. L'exposition systémique au métabolite *N*-déméthylé correspondait à 25 % de la substance mère, contre 19 % pour le métabolite oxychloré. Les 3 métabolites ont tous présenté une activité $\square$ 5 % de celle du bosutinib au cours d'un test de prolifération des fibroblastes transformés par Src indépendamment de l'ancrage. Le bosutinib et le bosutinib *N*-déméthylé étaient les principaux composants médicamenteux présents dans les selles. Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le principal isoenzyme cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme du bosutinib était le CYP3A4 ; par ailleurs, des études sur les interactions médicamenteuses ont indiqué que le kétoconazole et la rifampicine ont produit des effets marqués sur la pharmacocinétique du bosutinib (voir rubrique 4.5). Aucun métabolisme du bosutinib n'a été observé avec les CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A5.

Élimination

Chez des sujets sains ayant reçu une dose intraveineuse unique de 120 mg de bosutinib, la demi-vie d'élimination terminale moyenne (%CV) était de 35,5 (24) heures, et la clairance moyenne (% CV) était de 61,9 (26) l/h. Dans une étude de bilan de masse avec le bosutinib par voie orale, 94,6 % de la dose totale a été récupérée en moyenne en 9 jours ; les fèces constituaient la principale voie d'excrétion (91,3 %), avec 3,29 % de la dose récupérée dans les urines. Au total, 75 % de la dose ont été récupérés dans un délai de 96 heures. L'excrétion du bosutinib sous forme inchangée dans les urines était faible, correspondant à environ 1 % de la dose à la fois chez les sujets sains et chez ceux atteints de tumeurs solides malignes avancées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Une dose de 200 mg de bosutinib administrée avec des aliments a été évaluée dans une cohorte de 18 sujets présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh de classes A, B et C) et chez 9 sujets sains appariés. La $C_{\max}$ du bosutinib dans le plasma a été multipliée respectivement par 2,4, par 2 et par 1,5 dans les classes A, B et C de Child-Pugh, l'ASC du bosutinib dans le plasma a été multipliée respectivement par 2,3, par 2 et par 1,9. La $t_{1/2}$ du bosutinib a augmenté chez les patients présentant une atteinte hépatique par rapport aux sujets sains.

Insuffisance rénale

Dans une étude sur l'insuffisance rénale, une dose unique de 200 mg de bosutinib a été administrée avec des aliments à 26 sujets présentant une insuffisance légère, modérée ou sévère ainsi qu'à 8 volontaires sains appariés. L'insuffisance rénale reposait sur des valeurs de CrCl (calculée par la formule Cockcroft-Gault) de < 30 ml/min (insuffisance rénale sévère), de 30 $\square$ CrCl $\square$ 50 ml/min (insuffisance rénale modérée) ou de 50 < CrCl $\leq$ 80 ml/min (insuffisance rénale légère). Les sujets

souffrant d'une insuffisance rénale modérée et sévère ont présenté une augmentation de l'ASC de 35 % et de 60 %, respectivement, par rapport aux volontaires sains. La $C_{\max}$ après exposition maximale a augmenté de 28 % et 34 % dans les groupes de sujets ayant une insuffisance rénale modérée et sévère, respectivement. L'exposition au bosutinib n'a pas augmenté chez les sujets souffrant d'une atteinte légère de la fonction rénale. La demi-vie d'élimination du bosutinib chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale était similaire à celle observée chez les sujets sains.

Les ajustements de dose pour insuffisance rénale ont été basés sur les résultats de cette étude ainsi que sur la pharmacocinétique linéaire connue du bosutinib dans l'intervalle de doses comprises entre 200 et 600 mg.

Âge, sexe et origine ethnique

Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'influence de ces facteurs démographiques. Les analyses pharmacocinétiques de patients atteints de leucémie Ph + ou d'une tumeur solide maligne, ainsi que chez des sujets sains, indiquent une absence d'impact cliniquement significatif de l'âge, du sexe ou du poids corporel. Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que les Asiatiques avaient une clairance inférieure de 18 %, ce qui correspond à une augmentation d'environ 25 % de l'exposition au bosutinib (ASC).

Population pédiatrique

Le bosutinib n'a pas encore été étudié chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le bosutinib a été évalué dans le cadre d'études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, phototoxicité et toxicité pour les fonctions de reproduction.

Pharmacologie de sécurité

Le bosutinib n'a exercé aucun effet sur les fonctions respiratoires. Dans une étude sur le système nerveux central (SNC), les rats traités par bosutinib ont présenté une diminution de la taille des pupilles et une démarche anormale. La dose sans effet nocif observé (NOEL, *No observe effect level*) pour la taille des pupilles n'a pas été établie, mais la NOEL pour l'altération de la démarche est survenue à des expositions environ 11 fois supérieures à l'exposition humaine résultant de la dose clinique de 400 mg et 8 fois supérieures à l'exposition humaine résultant de la dose clinique de 500 mg (sur la base de la $C_{\max}$ non liée chez les espèces respectives). L'activité du bosutinib *in vitro* lors de tests hERG a suggéré un risque d'allongement de la repolarisation ventriculaire (intervalle QTc). Dans une étude portant sur le bosutinib administré par voie orale à des chiens, le bosutinib n'a pas entraîné de modification de la tension artérielle, d'arythmies auriculaires ou ventriculaires anormales ni d'allongement de l'intervalle PR, QRS ou QTc à l'ECG à des expositions allant jusqu'à 3 fois l'exposition clinique résultant de la dose clinique de 400 mg et jusqu'à 2 fois l'exposition clinique résultant de la dose clinique de 500 mg (sur la base de la $C_{\max}$ non liée chez les espèces respectives). Une augmentation tardive de la fréquence cardiaque a été observée. Dans une étude portant sur l'administration par voie intraveineuse à des chiens, des accélérations transitoires de la fréquence cardiaque, des baisses de la tension artérielle et un allongement minimal de l'intervalle QTc (< 10 ms) ont été observés à des expositions supérieures d'un facteur 6 à 20 environ à l'exposition clinique résultant de la dose clinique de 400 mg, ainsi qu'à des expositions supérieures d'un facteur 4 à 15 à l'exposition clinique résultant de la dose clinique de 500 mg (sur la base de la $C_{\max}$ non liée chez les espèces respectives). Aucune conclusion n'a pu être formulée concernant le rapport entre les effets observés et le traitement médicamenteux.

Toxicologie en administration répétée

Des études de toxicologie en administration répétée menées chez des rats (pendant 6 mois au maximum) et des chiens (pendant 9 mois au maximum) ont révélé que le système gastro-intestinal était le principal organe cible pour la toxicité du bosutinib. Les signes cliniques de toxicité ont inclus

une altération fécale et ont été associés à une prise d'aliments réduite et une perte de poids ayant occasionnellement entraîné la mort ou une euthanasie programmée.

Sur le plan histopathologique, une dilatation luminale, une hyperplasie des cellules caliciformes, une hémorragie, une érosion et un œdème du tractus intestinal, ainsi qu'une érythrocytose sinusale et une hémorragie des ganglions mésentériques, ont été observés. Le foie a également été identifié comme organe cible chez le rat. Des toxicités ont été caractérisées par une augmentation du poids du foie en corrélation avec une hypertrophie hépatocellulaire, survenue en l'absence d'élévation des enzymes hépatiques ou des signes microscopiques de cytotoxicité hépatocellulaire. La pertinence de ces observations reste inconnue pour l'homme. La comparaison de l'exposition entre les différentes espèces indique que les expositions n'ayant pas entraîné d'événements indésirables au cours des études de toxicologie de 6 et 9 mois menées chez le rat et le chien, respectivement, ont été similaires à l'exposition humaine résultant d'une dose clinique de 400 mg ou 500 mg (sur la base de l'ASC non liée chez les espèces respectives).

Génotoxicité

Les études de génotoxicité dans des systèmes *in vitro* bactériens et des systèmes *in vitro* et *in vivo* mammifères, avec et sans activation métabolique, n'ont révélé aucun signe de potentiel mutagène du bosutinib.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude de fertilité menée chez le rat, la fertilité des mâles a légèrement diminué. Chez les femelles, une augmentation des résorptions embryonnaires et une diminution du nombre d'implantations et d'embryons viables ont été observées. La dose ne présentant aucun effet indésirable pour la reproduction chez les mâles (30 mg/kg/jour) et chez les femelles (3 mg/kg/jour) a entraîné des expositions égales à 0,6 fois et 0,3 fois, respectivement, l'exposition humaine résultant de la dose clinique de 400 mg, et à 0,5 fois et 0,2 fois, respectivement, l'exposition humaine résultant de la dose clinique de 500 mg (sur la base de l'ASC non liée chez les espèces respectives). Un effet sur la fertilité masculine ne peut être exclu (voir rubrique 4.6).

L'exposition fœtale à la radioactivité dérivée de bosutinib pendant la gestation a été démontrée par une étude du passage transplacentaire chez des rates Sprague-Dawley gravides. Dans une étude sur le développement pré- et postnatal chez le rat, on a observé un nombre réduit de petits à la naissance à une dose ≥ 30 mg/kg/jour, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de la perte totale de la portée et une diminution de la croissance de la progéniture après la naissance à une dose de 70 mg/kg/jour. La dose ne présentant aucun effet indésirable pour le développement (10 mg/kg/jour) a entraîné des expositions correspondant à 1,3 fois et 1,0 fois l'exposition chez l'homme résultant respectivement des doses cliniques de 400 mg et de 500 mg (sur la base de l'ASC non liée chez les espèces respectives). Une étude de la toxicité pour le développement chez le lapin, utilisant une dose toxique pour la mère, a relevé des anomalies fœtales (fusion des sternèbres, ainsi que diverses modifications viscérales chez 2 fœtus) et une légère baisse du poids corporel fœtal. L'exposition à la dose maximale testée chez le lapin (10 mg/kg) n'entraînant pas d'effets indésirables pour le fœtus correspondait à 0,9 fois et 0,7 fois l'exposition chez l'homme, respectivement, après les doses cliniques de 400 mg ou de 500 mg (sur la base de l'ASC non liée chez les espèces respectives).

Après l'administration d'une dose unique (10 mg/kg) par voie orale de bosutinib radiomarqué au [¹⁴C] à des rates Sprague-Dawley en lactation, la radioactivité a été rapidement excrétée dans le lait maternel dès 0,5 h après l'administration. La concentration de radioactivité dans le lait a été jusqu'à 8 fois supérieure à celle détectée dans le plasma, ce qui a permis l'apparition de concentrations mesurables de radioactivité dans le plasma des petits allaités.

Carcinogénicité

Le bosutinib ne s'est pas révélé carcinogène dans les études de carcinogénicité de 2 ans chez le rat et de 6 mois chez la souris rasH2.

Phototoxicité

Le bosutinib a démontré une capacité à absorber les rayons UV-B et UV-A et est distribué dans la peau et le canal uvéal de rats pigmentés. Cependant, le bosutinib n'a pas montré de potentiel de phototoxicité cutanée ou oculaire chez des rats pigmentés exposés au bosutinib en présence de rayons UV à des expositions au bosutinib allant respectivement jusqu'à 3 fois et 2 fois l'exposition humaine résultant des doses cliniques de 400 mg ou de 500 mg (sur la base de la $C_{\max}$ non liée chez les espèces respectives).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)

Croscarmellose sodique (E468)

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Bosutinib EG 100 mg comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique (E1203)

Macrogols

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Bosutinib EG 400 mg comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique (E1203)

Macrogols

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Bosutinib EG 500 mg comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique (E1203)

Macrogols

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes en Alu/PVC/Alu/OPA ou dans des plaquettes en Alu/PVC/Alu/OPA perforées contenant des doses unitaires.

Bosutinib EG 100 mg comprimés pelliculés
Chaque boîte contient 28 ou 112 comprimés
Chaque boîte contient 28x1 ou 112x1 comprimés

Bosutinib EG 400 mg comprimés pelliculés
Chaque boîte contient 28 ou 112 comprimés
Chaque boîte contient 28x1 ou 112x1 comprimés

Bosutinib EG 500 mg comprimés pelliculés
Chaque boîte contient 28 ou 112 comprimés
Chaque boîte contient 28x1 ou 112x1 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bosutinib EG 100 mg filmomhulde tabletten : BE662393
Bosutinib EG 400 mg filmomhulde tabletten : BE662394
Bosutinib EG 500 mg filmomhulde tabletten : BE662395

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18/03/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2026.
Date d'approbation : 02/2026.