

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **VYXEOS**[®]

Daunorubicine et cytarabine liposomales pour injection

Poudre, 44 mg de daunorubicine et 100 mg de cytarabine par flacon, perfusion intraveineuse

Antinéoplasique

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin, Irlande D04 E5W7

Date d'approbation initiale :
28 avril 2021

Importé par : Jazz Pharmaceuticals Canada Inc.
4080 Confederation Parkway, bureau 602
Mississauga (Ontario) L5B 0G1

Numéro de contrôle : 242743

VYXEOS[®] est une marque déposée de Celator Pharmaceuticals, Inc. (une filiale de Jazz Pharmaceuticals)

© 2020 Jazz Pharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 Mises en garde et précautions importantes.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration.....	8
4.4 Reconstitution	8
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	17
8.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques.....	20
8.4 Anomalie des résultats de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	20
8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (enfants).....	21
8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
9.1 Aperçu	22
9.2 Interactions médicament-médicament	22
9.3 Interactions médicament-aliments.....	23
9.4 Interactions médicament-plantes médicinales.....	23
9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire	23
9.6 Interactions médicament-mode de vie.....	23
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
10.1 Mode d'action.....	23
10.2 Pharmacodynamie.....	24

10.3	Pharmacocinétique.....	24
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
14	ESSAIS CLINIQUES.....	30
14.1	Conception des essais et aspects démographiques des études	30
14.2	Résultats de l'étude	32
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VYXEOS® (daunorubicine et cytarabine liposomales pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des adultes présentant une leucémie myéloïde aiguë secondaire à un traitement (LMA-t) ou une leucémie myéloïde aiguë avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

LMA-t ou LMA-CM nouvellement diagnostiquée : L'innocuité et l'efficacité de VYXEOS dans le traitement de la LMA-t ou de la LMA-CM n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données provenant des études cliniques semblent indiquer qu'il n'y a pas de variation notable de l'innocuité de VYXEOS chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge du patient (voir 7.1.4 Populations particulières – Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

VYXEOS est contre-indiqué chez les patients qui :

- présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des contre-indications, veuillez consulter la section intitulée 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Les recommandations posologiques de VYXEOS sont différentes de celles du chlorhydrate de daunorubicine pour injection, de la cytarabine pour injection, du citrate de daunorubicine liposomal pour injection et de la cytarabine liposomale pour injection. Vérifiez le nom du médicament et la dose avant la préparation et l'administration afin d'éviter toute erreur de posologie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit être instauré et administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments chimiothérapeutiques.
- La posologie de VYXEOS diffère de celles de la daunorubicine pour injection et de la cytarabine pour injection; VYXEOS ne doit pas être interchangé avec d'autres produits contenant de la daunorubicine et (ou) de la cytarabine.
- Les patients peuvent recevoir une prémédication pour la prévention des nausées et des vomissements. Un traitement antihyperuricémique (p. ex. avec l'allopurinol) doit être envisagé avant l'instauration du traitement par VYXEOS.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie de VYXEOS est déterminée en fonction de la surface corporelle (SC) du patient, selon ce qui suit.

Patients adultes atteints de LMA-t ou de LMA-CM nouvellement diagnostiquée :

Tableau 1 : Dose et fréquence d'administration de VYXEOS chez les patients adultes atteints de LMA-t ou de LMA-CM nouvellement diagnostiquée

Traitement	Schéma posologique de VYXEOS
Première induction	daunorubicine à 44 mg/m ² et cytarabine à 100 mg/m ² les jours 1, 3 et 5
Deuxième induction	daunorubicine à 44 mg/m ² et cytarabine à 100 mg/m ² les jours 1 et 3
Consolidation	daunorubicine à 29 mg/m ² et cytarabine à 65 mg/m ² les jours 1 et 3

Schéma posologique recommandé pour l'induction d'une rémission

Le schéma posologique recommandé de VYXEOS est de 44 mg/m² de daunorubicine et 100 mg/m² de cytarabine administrées en perfusion intraveineuse de 90 minutes :

- les jours 1, 3 et 5 du premier cycle d'induction;
- les jours 1 et 3 du second cycle d'induction, si nécessaire.

Un autre cycle d'induction peut être administré dans les 2 à 5 semaines après le premier cycle chez les patients qui n'obtiennent pas une rémission et ne présentent pas d'effets indésirables inacceptables. Il peut être nécessaire d'administrer plus d'un cycle d'induction pour normaliser l'aspect de la moelle osseuse. Le recours à un second cycle d'induction est déterminé par l'évaluation de la moelle osseuse réalisée après la récupération suivant le premier cycle d'induction. Le traitement doit être poursuivi tant que le patient continue d'en tirer des

bienfaits ou jusqu'à la progression de la maladie, avec un maximum de deux cycles d'induction.

Schéma posologique recommandé pour la consolidation

Le premier cycle de consolidation doit être administré 5 à 8 semaines après le début de la dernière induction. Le schéma posologique recommandé pour VYXEOS est de 29 mg/m² de daunorubicine et 65 mg/m² de cytarabine administrées par voie intraveineuse pendant 90 minutes :

- les jours 1 et 3 des cycles de consolidation, si nécessaire.

Un traitement de consolidation est recommandé chez les patients ayant obtenu une rémission avec une récupération du taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) > 0,5 x 10⁹/L et du taux de plaquettes > 50 x 10⁹/L en l'absence de toxicité inacceptable. Un autre cycle de consolidation peut être administré dans les 5 à 8 semaines suivant le début du premier cycle de consolidation chez les patients dont la maladie ne progresse pas ou qui ne présentent pas d'effets indésirables inacceptables. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient continue à en bénéficier ou jusqu'à la progression de la maladie, avec un maximum de deux cycles de consolidation.

Ajustements posologiques recommandés

Le traitement doit être arrêté temporairement ou définitivement, si nécessaire, comme décrit ci-dessous.

Réactions d'hypersensibilité

En cas de réaction d'hypersensibilité, peu importe le grade ou la sévérité, il faut interrompre immédiatement la perfusion de VYXEOS et prendre en charge les symptômes. Diminuer le débit de perfusion ou cesser le traitement, comme indiqué ci-après :

- En cas de symptômes d'hypersensibilité légers (p. ex. bouffées congestives, éruption cutanée ou prurit d'intensité légère), le traitement doit être arrêté et le patient doit être placé sous observation avec surveillance des paramètres vitaux. Après résolution des symptômes, reprendre lentement le traitement à la moitié du débit de perfusion antérieur, et envisager l'administration d'antihistaminiques et (ou) de corticoïdes par voie intraveineuse.
- En cas de symptômes d'hypersensibilité modérés, ne pas remettre la perfusion en route. Pour les doses suivantes de VYXEOS, administrer une prémédication à base d'antihistaminiques et (ou) de corticoïdes avant de mettre en route la perfusion, au même débit (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).
- En cas de symptômes sévères ou menaçant le pronostic vital, arrêter définitivement le traitement par VYXEOS et prendre en charge le patient selon les normes de soins en vigueur afin de soulager les symptômes. Placer le patient sous observation jusqu'à la disparition des symptômes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Toxicité cardiaque

Une évaluation de la fonction cardiaque est recommandée avant le début de chaque cycle d'induction et de consolidation, surtout chez les sujets présentant un risque élevé de cardiotoxicité. Le traitement par VYXEOS doit être arrêté en cas d'apparition de signes ou symptômes de cardiomyopathie, à moins que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] de 60 mL/min à 89 mL/min selon l'équation de Cockcroft-Gault [C-G]) ou modérée (ClCr de 30 mL/min à 59 mL/min). Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de VYXEOS chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 mL/min à 29 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale. Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant le début de chaque cycle d'induction et de consolidation. VYXEOS ne doit être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique et rénale).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la bilirubinémie est $\leq 50 \mu\text{mol/L}$. Il n'existe pas de données concernant VYXEOS chez les patients atteints d'insuffisance hépatique entraînant une bilirubinémie supérieure à $50 \mu\text{mol/L}$. Une évaluation de la fonction hépatique est recommandée avant le début de chaque cycle d'induction et de consolidation. VYXEOS ne doit être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique et rénale).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

Enfants

Selon les données reçues et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de VYXEOS chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 8.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques [Enfants]).

4.3 Administration

VYXEOS doit être administré par voie intraveineuse exclusivement. VYXEOS ne doit pas être administré par voie intramusculaire, intrathécale ou sous-cutanée.

VYXEOS est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation afin de prévenir le risque de nécrose tissulaire.

Instructions pour l'administration

- VYXEOS ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ni administré en perfusion en même temps que ces derniers.
- Administrer VYXEOS en perfusion intraveineuse de 90 minutes, au moyen d'une pompe à perfusion, par cathéter veineux central ou cathéter central inséré par voie périphérique. Un filtre à membrane intégré peut être utilisé pour la perfusion intraveineuse de VYXEOS liposomal, pourvu que le diamètre minimum des pores du filtre soit supérieur ou égal à 15 µm. Rincer la tubulure après l'administration avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection.

4.4 Reconstitution

VYXEOS est un médicament cytotoxique. Son emploi nécessite l'observation de procédures de manipulation et d'élimination spéciales. Il s'agit d'un produit à usage unique. Les portions de médicament non utilisées ne doivent pas être conservées pour une administration ultérieure.

Instructions de préparation

- Déterminer la dose de médicament d'après la dose de daunorubicine et la surface corporelle (SC) du patient, tel que précisé dans la section 4.2 POSLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique.
- Calculer le nombre de flacons de VYXEOS d'après la dose de daunorubicine.
- Sortir le nombre adéquat de flacons de VYXEOS du réfrigérateur et les laisser se stabiliser à la température ambiante pendant 30 minutes.
- Reconstituer ensuite chaque flacon avec 19 mL d'eau stérile pour injection au moyen d'une seringue stérile de 20 mL; immédiatement après, démarrer un chronomètre de 5 minutes.
- Faire tourner avec précaution le contenu du flacon pendant 5 minutes tout en retournant délicatement le flacon toutes les 30 secondes.
- Ne pas chauffer, agiter mécaniquement, ni secouer vigoureusement.
- Une fois la solution reconstituée, la laisser reposer pendant 15 minutes.
- Le produit reconstitué devrait être une dispersion opaque, homogène, de couleur violette, essentiellement exempte de particules visibles.
- Si le produit reconstitué n'est pas immédiatement dilué dans une poche de perfusion, le mettre au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une durée maximum de 4 heures.

- Une fois que le produit reconstitué dans son flacon a été mis au réfrigérateur pendant un maximum de 4 heures à une température de 2 °C et 8 °C, il doit être immédiatement dilué dans une poche de perfusion et administré sur une période de 90 minutes.
- La durée de conservation maximale du produit reconstitué, que ce soit dans le flacon ou dilué dans une poche de perfusion, ne doit pas dépasser 4 heures au total (et non 4 heures pour chaque étape) lorsqu'il se trouve à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Pour calculer le volume de VYXEOS reconstitué nécessaire, utiliser la formule suivante :

$$[\text{Volume requis (mL)} = \text{dose de daunorubicine (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC du patient (m}^2\text{)} / 2,2 \text{ (mg/mL)}].$$

La solution reconstituée a une concentration de daunorubicine de 2,2 mg/mL (44 mg/20 mL) et une concentration de cytarabine de 5 mg/mL (100 mg/20 mL).

- Retourner délicatement chaque flacon 5 fois avant d'en prélever la solution concentrée pour la dilution.
- En utilisant une technique aseptique, prélever du ou des flacons le volume calculé de VYXEOS reconstitué à l'aide d'une seringue stérile et le transférer dans une poche de perfusion contenant 500 mL d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection, ou d'une solution de glucose à 5 %. Il est possible qu'il reste un résidu de produit dans le flacon. Éliminer toute portion non utilisée.
- Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Après dilution de la solution reconstituée, le produit se présente sous forme d'une dispersion homogène, translucide, de couleur violet foncé.
- Si la solution diluée pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 4 heures.
- Une fois la poche sortie du réfrigérateur, la retourner délicatement pour mélanger la solution.

Tableau 2 : Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
Flacon de 50 mL	19 mL d'eau stérile	20 mL	Daunorubicine : 2,2 mg/mL Cytarabine : 5 mg/mL

4.5 Dose oubliée

En cas d'omission d'une dose prévue de VYXEOS, administrer la dose dès que possible et ajuster le schéma posologique en conséquence, de façon à maintenir l'intervalle entre les doses.

5 SURDOSAGE

On ne dispose pas de données relatives à la prise en charge du surdosage. En cas de surdosage, on prévoit une exacerbation des effets indésirables associés à VYXEOS; il faut alors administrer

un traitement de soutien (comprenant anti-infectieux, transfusion de sang et de plaquettes, facteurs de stimulation des colonies et soins intensifs, selon le cas) jusqu'à ce que le patient récupère. Le patient doit être mis sous observation étroite au cours du temps pour déceler d'éventuels signes de cardiotoxicité et instaurer un traitement symptomatique approprié si ce dernier est cliniquement indiqué.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique, concentrations, composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre. Chaque flacon contient 44 mg de daunorubicine et 100 mg de cytarabine. Après reconstitution, la solution contient 2,2 mg/mL de daunorubicine et 5 mg/mL de cytarabine encapsulées dans des liposomes, en combinaison fixe dans un rapport molaire de 1:5.	Cholestérol, gluconate de cuivre, distéaroylphosphatidylcholine, distéaroylphosphatidylglycérol, saccharose, triéthanolamine (pour ajustement du pH).

VYXEOS est une poudre stérile lyophilisée, de couleur violette, exempte d'agents de conservation, pour reconstitution offerte dans un flacon en verre clair à usage unique.

Chaque boîte contient 1 flacon, 2 flacons ou 5 flacons. Certains formats d'emballages peuvent ne pas être commercialisés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Autres produits contenant de la daunorubicine et (ou) de la cytarabine

VYXEOS ne doit pas être remplacé par d'autres produits contenant de la daunorubicine et (ou) de la cytarabine ni être substitué à de tels produits. En raison de différences importantes pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques, les recommandations relatives à la dose et au schéma posologique de VYXEOS diffèrent de celles du chlorhydrate de daunorubicine pour injection, de la cytarabine pour injection, du citrate de daunorubicine liposomal pour injection ainsi que de la cytarabine liposomale pour injection. Il est important de vérifier le nom du

produit médicamenteux ainsi que la dose avant l'administration afin d'éviter toute erreur.

Nécrose tissulaire

La daunorubicine a été associée à une nécrose tissulaire au site d'extravasation du médicament. Dans les études cliniques avec VYXEOS, un cas d'extravasation est survenu, mais aucune nécrose n'a été observée. Des précautions doivent être prises afin d'éviter une extravasation du médicament pendant l'administration de VYXEOS. VYXEOS ne doit être administré que par voie intraveineuse. Ne pas administrer par voie intramusculaire, intrathécale ou sous-cutanée (voir 4.4 ADMINISTRATION).

Cardiovasculaire

La cardiotoxicité est un risque connu du traitement par les anthracyclines. Un traitement antérieur par des anthracyclines, une cardiopathie préexistante (y compris une altération de la fonction cardiaque), une radiothérapie médiastinale antérieure ou l'administration concomitante de médicaments cardiotoxiques peuvent accroître le risque de toxicité cardiaque induite par la daunorubicine. Avant le début du traitement, on recommande de procéder à un bilan cardiaque par électrocardiogramme (ECG) et ventriculographie isotopique (MUGA) ou échocardiographie (ECHO), en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité accrue. Répéter la détermination par MUGA et ECHO de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) avant la consolidation avec VYXEOS et en fonction des exigences cliniques. Le traitement par VYXEOS n'est pas recommandé chez les patients dont la FEVG est inférieure aux valeurs normales.

Des doses cumulées totales de daunorubicine non liposomale supérieures à 550 mg/m² ont été associées à une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive induite par le traitement. Cette limite semble plus faible (400 mg/m²) chez les patients ayant reçu une radiothérapie médiastinale. Calculer l'exposition cumulée à vie aux anthracyclines avant chaque cycle de VYXEOS. Le traitement par VYXEOS n'est pas recommandé chez les patients dont l'exposition cumulée à vie aux anthracyclines a atteint la limite maximale supérieure.

Le tableau 4 illustre l'exposition cumulée à la daunorubicine par cycle de traitement par VYXEOS.

Tableau 4 : Exposition cumulée à la daunorubicine par cycle de traitement par VYXEOS

Traitement	Daunorubicine par dose	Nombre de doses par cycle	Daunorubicine par cycle
Première induction	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Deuxième induction	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Chaque consolidation	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Le traitement par VYXEOS doit être arrêté chez les patients présentant une altération de la fonction cardiaque, à moins que les bienfaits de la mise en route ou de la poursuite du traitement l'emportent sur les risques (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

VYXEOS exerce une influence mineure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. De la fatigue et des étourdissements ont été signalés avec l'emploi de VYXEOS. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

Système endocrinien et métabolisme

Chaque flacon de VYXEOS contient 100 mg de gluconate de cuivre, ce qui correspond à 14 mg de cuivre élémentaire. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de VYXEOS à des patients atteints de la maladie de Wilson ou d'un autre trouble lié au métabolisme du cuivre. L'exposition totale maximale théorique au cuivre découlant du schéma posologique recommandé de VYXEOS est de 106 mg/m². Consulter un hépatologue et un néphrologue ayant de l'expérience dans la prise en charge de la toxicité cuivrique aiguë chez les patients atteints de la maladie de Wilson traités par VYXEOS. Surveiller les concentrations sériques totales de cuivre, les concentrations sériques de cuivre non lié à la céruloplasmine, les concentrations urinaires de cuivre sur 24 heures ainsi que les évaluations neuropsychologiques en série chez ces patients. VYXEOS ne doit être administré aux patients ayant des antécédents de maladie de Wilson ou d'autre maladie liée au cuivre que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques. Le traitement par VYXEOS doit être arrêté chez les patients présentant des signes ou symptômes de toxicité aiguë du cuivre.

Mucosite gastro-intestinale et diarrhée

Il faut garder à l'esprit que l'absorption de médicaments administrés par voie orale de façon concomitante pourrait être considérablement influencée en cas de mucosite gastro-intestinale ou de diarrhée, qui sont fréquemment associées à une chimiothérapie intensive.

Hématologie

Une myélosuppression sévère entraînant des infections et des hémorragies mortelles a été signalée chez des patients après l'administration d'une dose thérapeutique de VYXEOS. Des événements hémorragiques graves ou mortels, y compris des hémorragies du système nerveux central mortelles, associés à une thrombopénie sévère, sont survenus chez des patients traités par VYXEOS. Du fait de la longue demi-vie plasmatique de VYXEOS, le délai de récupération du nombre absolu de neutrophiles (NAN) et du nombre de plaquettes peut être prolongé et

nécessiter une surveillance additionnelle (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

Une prophylaxie par des agents anti-infectieux (antibactériens, antiviraux ou antifongiques) peut être administrée pendant la période de neutropénie grave jusqu'à ce que le NAN atteigne ou dépasse 500/ μ L. En cas de survenue de complications liées à la myélosuppression, instaurer des mesures de soutien appropriées, telles que l'administration d'anti-infectieux, de facteurs de croissance (p. ex. agents stimulant l'érythropoïèse ou facteurs de croissance des colonies granulocytaires et transfusion de plaquettes). Une surveillance régulière de la formule sanguine est recommandée jusqu'à la récupération (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonctions hépatique et rénale

L'insuffisance hépatique ou rénale peut accroître le risque de toxicité associée à la daunorubicine et à la cytarabine. Il est recommandé de procéder à une évaluation des fonctions hépatique et rénale au moyen d'analyses cliniques de laboratoire classiques avant d'administrer VYXEOS, puis périodiquement pendant le traitement. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de VYXEOS chez les patients présentant avant le traitement une bilirubinémie supérieure à 50 μ mol/L, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale. VYXEOS ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique et (ou) rénale sévère que si les bienfaits du traitement l'emportent sur ses risques (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées en association avec la daunorubicine et la cytarabine.

En cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité modérée (p. ex. éruption cutanée modérée, bouffées congestives, dyspnée légère, gêne thoracique), il faut arrêter la perfusion et administrer un traitement conformément aux normes de soins standards. La perfusion ne doit pas être reprise. Lorsque le patient est traité de nouveau, VYXEOS doit être administré à la même dose et au même débit de perfusion, avec une prémédication.

En cas de symptômes d'hypersensibilité sévère ou menaçant le pronostic vital (p. ex. hypotension nécessitant un traitement vasopresseur, angioedème, détresse respiratoire nécessitant un traitement bronchodilatateur, urticaire généralisée), arrêter définitivement le traitement par VYXEOS, administrer un traitement selon les normes de soins standards et surveiller les signes et symptômes jusqu'à leur résolution (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Effets immunosuppresseurs/sensibilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients présentant une immunosuppression due à des agents chimiothérapeutiques peut entraîner des infections

graves ou mortelles. La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant VYXEOS. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés; toutefois, la réponse à ces vaccins pourrait être diminuée.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La fonction cardiaque doit être étroitement surveillée. Des mesures par MUGA ou ECHO de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doivent être effectuées avant la mise en route du traitement par VYXEOS, répétées avant une consolidation avec VYXEOS, et en fonction des exigences cliniques.

Une numération globulaire doit être réalisée avant l'instauration du traitement par VYXEOS; les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement à la recherche d'une neutropénie, d'une thrombocytopénie et d'une anémie dues à une myélosuppression.

VYXEOS peut induire une hyperuricémie secondaire à une lyse rapide des cellules leucémiques. L'uricémie doit être surveillée et un traitement approprié doit être instauré en cas d'apparition d'une hyperuricémie.

Santé sexuelle

Reproduction

Il faut recommander aux patientes d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles prennent VYXEOS. Les hommes ainsi que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de VYXEOS. Si le médicament est employé au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, il faut informer la patiente du risque pour le fœtus (voir 7.1.1 Populations particulières – Femmes enceintes et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Fertilité

Les données obtenues avec la cytarabine et la daunorubicine dans les études menées chez les animaux semblent indiquer que le traitement par VYXEOS peut compromettre la fertilité masculine (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de VYXEOS chez la femme enceinte. D'après les résultats des études animales et le mode d'action du médicament, VYXEOS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que l'état clinique de la femme n'exige un traitement et justifie les risques pour le fœtus (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

En cas d'utilisation de VYXEOS pendant la grossesse ou de survenue d'une grossesse pendant le traitement, la patiente doit être informée du risque pour le fœtus. Dans tous les cas, il est recommandé de procéder à un examen cardiologique et à une numération globulaire chez les fœtus et les nouveau-nés dont la mère a reçu le traitement au cours de la grossesse.

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent VYXEOS. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'elles-mêmes ou leur partenaire masculin reçoivent le traitement. Les femmes en âge de procréer ne doivent pas recevoir VYXEOS tant qu'une grossesse n'a pas été exclue.

Un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par VYXEOS. Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer ainsi que les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant six mois après l'administration de la dernière dose de VYXEOS.

7.1.2 Allaitement

On ignore si VYXEOS est excrété dans le lait maternel chez l'humain. En raison du risque d'effets indésirables graves de VYXEOS chez les enfants allaités, on doit recommander aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par VYXEOS.

7.1.3 Enfants

Enfants (1 à < 18 ans) :

D'après les données reçues et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de VYXEOS chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 1 INDICATIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans une étude à un seul groupe sur des enfants atteints de LMA récidivante ayant reçu un prétraitement par des anthracyclines, on a constaté que les anomalies de la fonction cardiovasculaire étaient courantes avant le traitement. VYXEOS a été associé à une diminution de la fonction cardiovasculaire. On ne dispose d'aucune donnée d'innocuité chez la population pédiatrique permettant d'évaluer la cardiotoxicité à long terme de VYXEOS lorsqu'il est administré à des doses qui dépassent l'exposition cumulée maximale à vie aux anthracyclines. Les mises en garde qui s'appliquent aux adultes sont également pertinentes pour la population pédiatrique (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 375 patients ayant reçu VYXEOS dans les essais cliniques, 57 % avaient 65 ans ou plus. Aucune différence globale sur le plan de l'innocuité n'a été observée entre ce groupe et celui des patients plus jeunes, à l'exception des épisodes hémorragiques, qui ont été plus fréquents chez les sujets de 65 ans ou plus que chez les sujets plus jeunes (77 % vs 59 %).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Étude 301 chez des patients atteints de LMA-t ou de LMA-CM nouvellement diagnostiquée :

L'innocuité de VYXEOS a été déterminée dans un essai clinique à répartition aléatoire mené auprès d'adultes atteints de LMA-t ou LMA-CM nouvellement diagnostiquée (voir 14 ESSAIS CLINIQUES), auquel ont participé 153 patients traités par VYXEOS et 151 patients traités par une association de cytarabine et de daunorubicine standard (7+3). Pour être admis à l'étude, les sujets devaient présenter une FEVG d'au moins 50 % et une exposition cumulée à vie aux anthracyclines de moins de 368 mg/m² de daunorubicine (ou l'équivalent). Pendant l'étude, le nombre médian de cycles administrés était de 2 (intervalle : 1 à 4 cycles) dans le groupe VYXEOS et de 1 (intervalle : 1 à 4) dans le groupe témoin. La dose cumulée médiane de daunorubicine était de 189 mg/m² (intervalle : 44 à 337 mg/m²) dans le groupe VYXEOS et de 186 mg/m² (intervalle : 44 à 532 mg/m²) dans le groupe témoin. Des données d'innocuité ont été recueillies pour les effets indésirables à partir de la première dose de l'induction 1 et jusqu'au 30^e jour après la dernière dose. Parmi les incidents thérapeutiques qui ont été recensés, ceux qui étaient en lien avec le traitement ont été considérés comme étant des effets indésirables.

Neuf patients dans chacun des groupes VYXEOS (6 %) et témoin (6 %) ont subi un effet indésirable mortel pendant le traitement ou dans les 30 jours qui ont suivi, qui ne s'inscrivait pas dans le contexte d'une progression de la maladie. Parmi les effets indésirables mortels survenus dans le groupe VYXEOS figuraient des cas d'infection, d'hémorragie du SNC et d'insuffisance respiratoire. Globalement, la mortalité toutes causes confondues au 30^e jour était de 6 % dans le groupe VYXEOS et de 11 % dans le groupe témoin. Pendant les 60 premiers jours de l'étude, 14 % des patients (21/153) sont morts dans le groupe VYXEOS comparativement à 21 % patients (32/151) dans le groupe de traitement 7+3.

Les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) observés dans le groupe VYXEOS étaient la dyspnée, la toxicité myocardique, la septicémie, la pneumonie, la neutropénie fébrile, la bactériémie et l'hémorragie. Les effets indésirables ont motivé l'arrêt du traitement par VYXEOS chez 18 % des patients (28/153) dans le groupe VYXEOS et chez 13 % des patients (20/151) dans le groupe témoin. Parmi les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe VYXEOS figuraient des cas de cytopénie prolongée, d'infection, de cardiotoxicité, d'insuffisance respiratoire, d'hémorragie (GI et SNC), d'insuffisance rénale, de colite et de détérioration généralisée de l'état médical. Les incidences des effets indésirables courants survenus au cours de la phase d'induction de l'étude 301 sont présentées dans le tableau 5.

Résultats de l'analyse d'innocuité combinée

Chez les 375 patients traités par VYXEOS dans les essais cliniques menés auprès de patients adultes, les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés étaient l'hypersensibilité (y

compris les éruptions cutanées; 66,9 %), la neutropénie fébrile (63,5 %), l'œdème (52,3 %), les nausées (51,7 %), la diarrhée/colite (49,9 %), la mucosite (49,9 %), la fatigue (46,4 %), les douleurs musculosquelettiques (44,5 %), la constipation (42,7 %), les douleurs abdominales (36,3 %), la perte d'appétit (33,9 %), la toux (33,9 %), les céphalées (32,3 %), les frissons (31,2 %), les arythmies (30,4 %), la pyrexie (29,6 %), les vomissements (27,7 %), les troubles du sommeil (25,1 %) et l'hypotension (23,7 %).

Les EI les plus graves (grades 3 à 5) survenant fréquemment étaient la neutropénie fébrile (62,4 %), l'infection (58,7 %), la cardiotoxicité (18,7 %), la dyspnée (13,1 %), l'hémorragie (13,1 %) et la fatigue (10,4 %).

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 5 : Effets indésirables fréquents (incidence \geq 10 % dans le groupe VYXEOS) pendant la phase d'induction de l'étude pivot 301

Classe par système ou organe	Tous grades confondus ^a		Grades 3 à 5 ^a	
	VYXEOS N = 153 n (%)	7+3 N = 151 n (%)	VYXEOS N = 153 n (%)	7+3 N = 151 n (%)
Infections et infestations				
Infection	106 (69,3)	99 (65,6)	79 (51,6)	72 (47,7)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie fébrile	104 (68)	103 (68,2)	101 (66,0)	102 (67,5)
Affections du système immunitaire				
Éruptions cutanées	82 (53,6)	55 (36,4)	8 (5,2)	2 (1,3)
Réactions transfusionnelles	17 (11,1)	16 (10,6)	3 (2,0)	1 (0,7)
Troubles psychiatriques				
Troubles du sommeil	38 (24,8)	42 (27,8)	2 (1,1)	1 (0,7)
Anxiété	21 (13,7)	16 (10,6)	0	0
Délire	24 (15,7)	33 (21,9)	4 (2,6)	9 (6,0)
Affections du système nerveux				

Classe par système ou organe	Tous grades confondus ^a		Grades 3 à 5 ^a	
	VYXEOS N = 153 n (%)	7+3 N = 151 n (%)	VYXEOS N = 153 n (%)	7+3 N = 151 n (%)
Maux de tête	51 (33,3)	36 (23,8)	2 (1,3)	1 (0,7)
Étourdissements	27 (17,6)	26 (17,2)	1 (0,7)	0
Affections oculaires				
Trouble visuel	16 (10,5)	8 (5,3)	0	0
Affections cardiaques				
Cardiotoxicité (non liée au système de conduction)	31 (20,3)	27 (17,9)	13 (8,5)	15 (9,9)
Arythmies	46 (30,1)	41 (27,2)	10 (6,5)	7 (4,6)
Douleurs thoraciques	26 (17,0)	22 (14,6)	5 (3,3)	0
Affections vasculaires				
Hémorragie	107 (69,9)	74 (49,0)	15 (9,8)	9 (6,0)
Hypotension	30 (19,6)	32 (21,2)	7 (4,6)	1 (0,7)
Hypertension	28 (18,3)	21 (13,9)	15 (9,8)	8 (5,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée	49 (32,0)	51 (33,8)	17 (11,1)	15 (9,9)
Toux	51 (33,3)	34 (22,5)	0	1 (0,7)
Épanchement pleural	24 (15,7)	25 (16,6)	3 (2,0)	2 (1,3)
Hypoxie	28 (18,3)	31 (20,5)	19 (12,4)	23 (15,2)
Affections gastro-intestinales				
Nausées	72 (47,1)	79 (52,3)	1 (0,7)	1 (0,7)
Diarrhée/colite	69 (45,1)	100 (66,2)	4 (2,6)	10 (6,6)
Mucosite	68 (44,4)	69 (45,7)	2 (1,3)	7 (4,6)
Constipation	61 (39,9)	57 (37,7)	0	0
Douleurs abdominales	51 (33,3)	45 (29,8)	3 (2,0)	3 (2,0)
Diminution de l'appétit	44 (28,8)	57 (37,7)	2 (1,3)	5 (3,3)
Vomissements	37 (24,2)	31 (20,5)	0	0
Hémorroïdes	16 (10,5)	12 (7,9)	0	0
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit	23 (15,0)	14 (9,3)	0	0
Pétéchies	17 (11,1)	17 (11,3)	0	0
Anomalies musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleurs musculosquelettiques	58 (37,9)	52 (34,4)	5 (3,3)	4 (2,6)
Affections du rein et des voies urinaires				

Classe par système ou organe	Tous grades confondus ^a		Grades 3 à 5 ^a	
	VYXEOS N = 153 n (%)	7+3 N = 151 n (%)	VYXEOS N = 153 n (%)	7+3 N = 151 n (%)
Insuffisance rénale	17 (11,1)	17 (11,3)	7 (4,6)	7 (4,6)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème	75 (49,0)	89 (58,9)	1 (0,7)	5 (3,3)
Fatigue	49 (32,0)	58 (38,4)	8 (5,2)	8 (5,3)
Frissons	35 (22,9)	38 (25,2)	0	0
Pyrexie	26 (17,0)	23 (15,2)	1 (0,7)	2 (1,3)
Réaction au cathéter, au dispositif ou au site d'injection	24 (15,7)	15 (9,9)	0	0

^aGrade des effets indésirables déterminé d'après les CTCAE du NCI, version 3.0.

Infections

En raison de la neutropénie associée à VYXEOS, les infections de divers types étaient des EI très fréquents. La pneumonie, la septicémie et la bactériémie étaient les infections graves les plus fréquemment signalées dans la population combinée des essais cliniques. L'incidence des infections était de 78,1 %, l'incidence des infections non graves était de 73,1 %, l'incidence des infections graves était de 28,5 %, et l'incidence des infections ayant motivé un arrêt du traitement était de 0,5 %. L'incidence des infections mortelles était de 6,9 %. Les infections fatales observées étaient la septicémie et la pneumonie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie).

Hémorragie

En raison de la thrombopénie associée à VYXEOS, divers types d'événements hémorragiques ont été observés dans les essais cliniques combinés. L'épistaxis était l'événement hémorragique le plus fréquent, et la majorité des cas a été considérée comme non grave (29,6 %). Les incidences étaient de 69,1 % pour les événements hémorragiques, de 67,2 % pour les événements hémorragiques non graves, de 5,6 % pour les événements hémorragiques graves et de 0 % pour les hémorragies ayant entraîné l'arrêt du traitement. L'incidence des hémorragies mortelles était de 2,1 %. Des événements hémorragiques graves ou mortels, y compris des hémorragies mortelles du système nerveux central (SNC), associés à une thrombopénie sévère sont survenus chez des patients traités par VYXEOS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie).

Toxicité cardiaque

Des effets cardiotoxiques ont été observés au cours des essais cliniques combinés avec VYXEOS. Les EI cardiotoxiques graves les plus fréquents étaient la diminution de la fraction d'éjection et l'insuffisance cardiaque congestive. La cardiotoxicité est un risque connu du traitement par les anthracyclines. Les incidences étaient de 72,0 % pour tous les événements de cardiotoxicité, de

68,5 % pour les événements de cardiotoxicité non graves, de 9,1 % pour les événements de cardiotoxicité graves et de 0 % pour les événements de cardiotoxicité ayant entraîné l'arrêt du traitement. 5%. L'incidence des effets cardiotoxiques mortels était de 0,5 %. Un arrêt cardiaque a été rapporté comme événement fatal ; le patient présentait une thrombopénie et une neutropénie qui ont contribué à l'arrêt cardiaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire).

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité étaient des EI très fréquents dans les essais cliniques combinés sur VYXEOS. Les EI d'hypersensibilité le plus fréquemment signalés étaient les éruptions cutanées qui, pour la majorité, n'étaient pas graves (38,9 %). Les incidences étaient de 66,9 % pour tous les événements d'hypersensibilité, de 66,4 % pour les événements d'hypersensibilité non graves, dont 38,9 % étaient des éruptions cutanées, de 1,1 % pour les événements d'hypersensibilité graves et de 0 % pour les événements d'hypersensibilité ayant entraîné l'arrêt du traitement. La fréquence des événements d'hypersensibilité mortels était de 0 % (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire).

8.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques

Les autres effets indésirables importants recensés dans l'analyse combinée chez les patients traités par VYXEOS pendant le traitement d'induction ou de consolidation étaient :

- Troubles otiques et labyrinthiques : surdité, surdité unilatérale.
- Troubles oculaires : conjonctivite oculaire, sécheresse oculaire, œdème oculaire, tuméfaction oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, g ne oculaire, hyperémie oculaire, œdème p riorbital, hyperémie sclérale.
- Troubles psychiatriques : hallucinations.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonie.
- Troubles endocriniens : hypothyroïdie.

8.4 Anomalie des résultats de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Tous les patients ont présenté une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie sévères. Voir le tableau 6 pour les incidences de la thrombopénie de grade 3 et de la neutropénie de grade 4 qui se sont prolongées en l'absence d'une leucémie active.

Tableau 6 : Cytop nie prolongée chez les patients de l'étude 1

	Induction 1		Consolidation 1 ^b	
	VYXEOS N = 58 n (%)	7+3 N = 34 n (%)	VYXEOS N = 48 n (%)	5+2 N = 32 n (%)
Thrombopénie prolongée ^a	16 (28)	4 (12)	12 (25)	5 (16)
Neutropénie prolongée ^a	10 (17)	1 (3)	5 (10)	1 (3)

^a Plaquettes < 50 x 10⁹/L ou neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L durant au-delà du jour 42 du cycle en l'absence de leucémie active.

^b Patients recevant au moins 1 consolidation.

Les anomalies de grade 3 ou 4 des analyses biochimiques sanguines observées chez plus de 5 % des patients traités par VYXEOS dans l'étude 1 sont présentées ci-dessous.

Tableau 7 : Anomalies biochimiques sanguines de grade 3 ou 4 ^a chez ≥ 5 % des sujets traités par VYXEOS dans l'étude 1

	Induction		Consolidation	
	VYXEOS N = 153 n (%)	Témoins N = 151 n (%)	VYXEOS N = 49 n (%)	Témoins N = 32 n (%)
Anomalies biochimiques sanguines				
Hyponatrémie	21 (14)	20 (13)	3 (6)	0
Hypokaliémie	14 (9)	19 (13)	3 (6)	2 (6)
Hypoalbuminémie	11 (7)	19 (13)	1 (2)	4 (13)
Hyperbilirubinémie	9 (6)	6 (4)	1 (2)	1 (3)
Alanine aminotransférase	7 (5)	8 (5)	0	1 (3)

^a Grade déterminé d'après les CTCAE du NCI, version 3.0.

8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (enfants)

Enfants

Dans une étude à un seul groupe portant sur 38 enfants atteints de LMA récidivante ayant reçu un prétraitement aux anthracyclines, les anomalies de la fonction cardiovasculaire étaient fréquentes au départ, comparativement à une analyse combinée des données de 375 patients adultes atteints de LMA-t ou de LMA-CM nouvellement diagnostiquée et de 125 patients d'une autre étude menée auprès d'adultes recevant un traitement de deuxième intention. VYXEOS a été associé à une diminution de la fonction cardiovasculaire. L'apparition précoce d'une cardiotoxicité (définie par une diminution > 10 % de la FEVG jusqu'à une FEVG finale < 50 % FEVG) a été signalée chez 21 % des patients pédiatriques comparativement à 11 % des adultes atteints de LMA nouvellement diagnostiquée et traités par VYXEOS. On ne dispose d'aucune donnée d'innocuité chez la population pédiatrique permettant d'évaluer la cardiotoxicité à long terme de VYXEOS lorsqu'il est administré à des doses qui dépassent l'exposition cumulée maximale à vie aux anthracyclines. Les effets indésirables observés chez les enfants et qui étaient différents ou plus sévères que ceux observés chez les adultes (autant en première qu'en deuxième intention) étaient notamment les éruptions cutanées maculopapulaires (47,4 % tous grades confondus; 42,1 % de grade ≥ 3; 15,8 % graves) chez les enfants, comparativement à 9,6 % (tous grades confondus) chez les adultes. Une surveillance des allongements de l'intervalle QT a été effectuée sans aucune correction dans l'étude pédiatrique, et ont été observés chez 28,9 % des enfants comparativement à 0,8 % des adultes (voir 10.2 MODE

D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamie). Les fréquences des effets indésirables sévères (grade ≥ 3) chez les enfants et chez les adultes étaient les suivantes : hypokaliémie : 13,2 % vs 8,6 % (étude en première intention) et 0 % (étude en deuxième intention); hyperglycémie : (7,9 % vs 0 % et 0%); les augmentations des taux d'ALT : (7,9% vs 1,2 % et 0 %) étaient plus importantes chez les enfants que chez les adultes (autant en première intention qu'en deuxième intention), respectivement.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Non disponibles.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Aucune étude n'a été effectuée sur ce type d'interaction avec VYXEOS. On s'attend à ce que le relargage de la daunorubicine et de la cytarabine à partir de la formulation liposomale de VYXEOS réduise la possibilité d'interactions, car les concentrations systémiques de daunorubicine et de cytarabine libres sont beaucoup plus faibles que lorsqu'elles sont administrées en formulation non liposomale.

9.2 Interactions médicament-médicament

Tableau 8 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe pharmacologique	Effet	Commentaire clinique
Agents cardiotoxiques, tels que la doxorubicine	L'administration concomitante d'agents cardiotoxiques peut accroître le risque de cardiotoxicité.	L'utilisation de VYXEOS chez des patients ayant déjà reçu de la doxorubicine augmente le risque de cardiotoxicité (voir la section 7.2). VYXEOS ne doit être administré en association avec d'autres agents cardiotoxiques que si la fonction cardiaque du patient est étroitement surveillée.

Agents hépatotoxiques	Les médicaments hépatotoxiques peuvent entraîner une altération de la fonction hépatique et augmenter la toxicité.	La daunorubicine étant métabolisée par voie hépatique, les modifications de la fonction hépatique induites par les traitements concomitants peuvent avoir un effet sur le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique et (ou) la toxicité de VYXEOS. La fonction hépatique doit être surveillée plus fréquemment en cas d'administration concomitante de VYXEOS avec des agents hépatotoxiques.
-----------------------	--	---

9.3 Interactions médicament-aliments

Aucune étude n'a été effectuée sur ce type d'interaction.

9.4 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune étude n'a été effectuée sur ce type d'interaction.

9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune étude n'a été effectuée sur ce type d'interaction.

9.6 Interactions médicament-mode de vie

Aucune étude n'a été effectuée sur ce type d'interaction.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

VYXEOS (daunorubicine et cytarabine liposomales pour injection) est une association de daunorubicine et de cytarabine selon un rapport molaire 1:5, encapsulée dans des liposomes, pour administration intraveineuse. On a observé *in vitro* et *in vivo* que le rapport molaire synergique 1:5 maximise l'activité antitumorale dans la LMA. La membrane liposomale est composée de distéaroylphosphatidylcholine (DSPC), de distéaroylphosphatidylglycérol (DSPG) et de cholestérol selon un rapport molaire 7:2:1.

La daunorubicine exerce une action antimitotique et cytotoxique en formant des complexes avec l'ADN, en inhibant l'activité de la topoisomérase II et la synthèse de l'ADN, en agissant sur

la régulation de l'expression génique et en formant des radicaux libres provoquant des lésions de l'ADN.

La cytarabine est un agent antinéoplasique spécifique d'une phase du cycle cellulaire qui agit sur les cellules seulement pendant la phase S de la division cellulaire. Dans la cellule, la cytarabine est transformée en cytarabine-5-triphosphate (ara-CTP), qui est le métabolite actif. Le mode d'action n'est pas totalement élucidé, mais il semble que l'ara-CTP agisse essentiellement en inhibant la synthèse de l'ADN. L'incorporation de la cytarabine dans l'ADN et dans l'ARN pourrait également contribuer à sa cytotoxicité. La cytarabine exerce un effet cytotoxique sur les cellules de mammifères en culture.

Les liposomes de VYXEOS ont une demi-vie plasmatique prolongée après une perfusion intraveineuse, plus de 99 % de la daunorubicine et de la cytarabine présentes dans le plasma restant encapsulées dans les liposomes. VYXEOS transporte une association synergique de daunorubicine et de cytarabine jusqu'aux cellules leucémiques pendant une durée prolongée. Selon les données obtenues chez l'animal, les liposomes de VYXEOS s'accumulent dans la moelle osseuse, où ils persistent à des concentrations élevées et sont captés préférentiellement sous forme intacte par les cellules leucémiques par un processus de phagocytose actif. Dans un modèle de leucémie chez la souris, les liposomes sont captés dans une plus grande mesure par les cellules leucémiques que par les cellules saines de la moelle osseuse. Après l'internalisation, les liposomes de VYXEOS sont dégradés et libèrent la daunorubicine et la cytarabine dans le milieu intracellulaire, ce qui permet aux substances actives d'exercer leur activité antinéoplasique synergique.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de VYXEOS sur la repolarisation cardiaque à la suite du premier cycle d'induction a été évalué au moyen de l'intervalle QT corrigé selon la méthode de Fridericia (QTcF) dans une étude sans insu à un seul groupe menée auprès de 26 patients ayant reçu VYXEOS à 100 mg/m² les jours 1, 3 et 5. Aucun patient n'a présenté de variation du QTcF supérieure à 60 ms, par rapport aux valeurs initiales, et aucune valeur du QTcF n'était supérieure à 500 ms, ce qui indique une absence de risque d'allongement de l'intervalle QT.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la daunorubicine et de la cytarabine sous forme liposomale chez les patients atteints de LMA

	V (L) (CV, %)	Cl (L/h) (CV, %)	t _{1/2} (h) (CV, %)
Cytarabine	7,11 (49,2)	0,131 (60,2)	40,4 (24,2)
Daunorubicine	6,64 (36,8)	0,163 (53,3)	31,5 (28,5)

Abréviations : Cl = clairance; t_{1/2} = demi-vie terminale; V = volume de distribution

Les profils des concentrations de daunorubicine et de cytarabine en fonction du temps étaient

parallèles, et le rapport molaire moyen daunorubicine:cytarabine dans le plasma est resté proche du rapport synergique visé de 1:5 pendant 24 heures.

Les données publiées indiquent que les paramètres pharmacocinétiques de la daunorubicine et de la cytarabine non liposomales présentent des différences notables. Par contre, lorsque la daunorubicine et la cytarabine sont administrées sous forme de composants de VYXEOS, leurs paramètres pharmacocinétiques sont semblables. Cette convergence des paramètres pharmacocinétiques observée avec VYXEOS semble indiquer que la daunorubicine et la cytarabine en circulation restent essentiellement piégées à l'intérieur des liposomes. Ainsi, les paramètres pharmacocinétiques de la daunorubicine et de la cytarabine mesurés à la suite de l'administration de VYXEOS reflètent principalement la pharmacocinétique des liposomes.

La pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine administrées sous forme de VYXEOS a été étudiée chez des patients adultes ayant reçu une dose de 44 mg/m² de daunorubicine et 100 mg/m² de cytarabine administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes les jours 1, 3 et 5. La pharmacocinétique de chaque substance active a été déterminée d'après les concentrations plasmatiques totales (c'est-à-dire de la substance active encapsulée et non encapsulée).

Après la dose administrée le jour 5, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne (coefficient de variation [CV]) était de 26,0 µg/mL (32,7 %) pour la daunorubicine et de 62,2 µg/mL (33,7 %) pour la cytarabine. L'aire sous la courbe (ASC) moyenne (CV, %) pendant un intervalle posologique était de 637 µg•h/mL (38,4 %) pour la daunorubicine et de 1 900 µg•h/mL (44,3 %) pour la cytarabine.

Lorsque la daunorubicine et la cytarabine sont administrées sous forme de composants de VYXEOS, les liposomes régissent leur distribution tissulaire et leur vitesse d'élimination; par conséquent, alors que les formulations non liposomales ont une clairance (Cl), un volume de distribution (V) et une demi-vie terminale (t_{1/2}) notablement différents, ces paramètres convergent avec VYXEOS.

Le coefficient d'accumulation était de 1,3 pour la daunorubicine et de 1,4 pour la cytarabine. On n'a pas observé de cinétique dépendante du temps ou d'écarts cliniquement pertinents de la proportionnalité à la dose dans l'intervalle de doses compris entre 1,3 mg/3 mg/m² et 59 mg/134 mg/m² (0,03 à 1,3 fois la posologie recommandée autorisée).

Distribution : Le volume de distribution (CV, %) de la daunorubicine est de 6,6 L (36,8 %) et celui de la cytarabine est de 7,1 L (49,2 %). La liaison aux protéines plasmatiques n'a pas été étudiée.

Métabolisme : Après leur libération à partir des liposomes de VYXEOS, la daunorubicine et la cytarabine sont largement métabolisées dans l'organisme, tout comme la daunorubicine et la cytarabine non liposomales. La daunorubicine est principalement convertie en daunorubicinol, un métabolite actif, par des aldo-céto réductases et des carbonyl réductases hépatiques et non hépatiques. La cytarabine est métabolisée par la cytidine désaminase pour former le métabolite

inactif 1-β-D-arabinofuranosyluracile (AraU).

Contrairement à la daunorubicine et à la cytarabine non liposomales qui sont rapidement transformées en leurs métabolites respectifs, la daunorubicine et la cytarabine administrées avec VYXEOS sont sous forme de bases libres encapsulées dans les liposomes. Les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps déterminées chez 13 à 26 patients ayant reçu VYXEOS à 100 unités/m² (équivalent à 44 mg/m² de daunorubicine et 100 mg/m² de cytarabine) les jours 1, 3 et 5 montrent que le rapport moyen des ASC_{last} métabolite:molécule mère était de 1,79 % pour le daunorubicinol et la daunorubicine et de 3,22 % pour l'AraU et la cytarabine, respectivement, ce qui est plus faible que les valeurs généralement rapportées pour les produits en formulation non liposomale, soit environ 40 à 60 % pour le rapport daunorubicinol:daunorubicine et environ 80 % pour le rapport AraU:cytarabine. Les pourcentages plus faibles des rapports métabolites:molécules mères après l'administration de VYXEOS indiquent que la majeure partie de la daunorubicine et de la cytarabine en circulation est piégée dans les liposomes de VYXEOS, où ces substances sont inaccessibles aux enzymes responsables de leur dégradation.

Élimination : VYXEOS a une demi-vie prolongée (CV, %) de 31,5 heures (28,5 %) pour la daunorubicine et de 40,4 heures (24,2 %) pour la cytarabine, plus de 99 % de la daunorubicine et de la cytarabine présentes dans le plasma restant encapsulés dans les liposomes. La clairance (CV, %) est de 0,16 L/h (53,3 %) pour la daunorubicine et de 0,13 L/h (60,2 %) pour la cytarabine.

L'élimination urinaire de daunorubicine et de daunorubicinol représente 9 % de la dose de daunorubicine administrée, et celle de cytarabine et d'AraU représente 71 % de la dose de cytarabine administrée.

Populations particulières et états pathologiques

L'âge (1 à 81 ans), le sexe, l'origine ethnique, le poids corporel, l'indice de masse corporelle et la numération leucocytaire n'exercent pas d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de la daunorubicine ou de la cytarabine totale après ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle.

Enfants : La pharmacocinétique de VYXEOS chez les enfants et les jeunes adultes (âgés de 1 à 21 ans) atteints de LMA récidivante ou réfractaire a été étudiée à une dose de 59 mg/m² de daunorubicine et de 135 mg/m² de cytarabine administrées par voie intraveineuse, dans les études AAML1421 et CPX-MA-1201. Les expositions à la daunorubicine et à la cytarabine observées chez les enfants et les jeunes adultes étaient comprises dans l'intervalle des valeurs observées chez les adultes recevant les mêmes doses rapportées à la surface corporelle.

Personnes âgées : La pharmacocinétique de VYXEOS chez les patients âgés de plus de 85 ans n'a pas encore été évaluée. Aucune donnée n'est disponible.

Sexe : Le sexe n'exerce pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition totale à la daunorubicine ou à la cytarabine après ajustement de la dose en fonction de la surface

corporelle.

Grossesse et allaitement : Selon les données obtenues avec la daunorubicine et la cytarabine chez les animaux, VYXEOS peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. On ne dispose d'aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée menée sur VYXEOS, la daunorubicine ou la cytarabine chez des femmes enceintes. La daunorubicine et la cytarabine exercent des effets toxiques sur la reproduction et le développement chez de nombreuses espèces (notamment chez la souris, le rat et le chien).

On ignore si VYXEOS est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain et en raison du potentiel d'effets indésirables graves associés à VYXEOS chez les nourrissons allaités, on doit recommander aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par VYXEOS.

Polymorphisme génétique : Non déterminé.

Origine ethnique : L'origine ethnique n'exerce pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition totale à la daunorubicine ou à la cytarabine après ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine totales n'était pas modifiée chez les patients ayant une bilirubinémie $\leq 50 \mu\text{mol/L}$. La pharmacocinétique chez les patients ayant une bilirubinémie $> 50 \mu\text{mol/L}$ n'est pas connue.

Insuffisance rénale : Une analyse pharmacocinétique de populations utilisant les données d'études cliniques n'a pas montré de différence significative de la clairance de la daunorubicine ou de la cytarabine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (légère : clairance de la créatinine [ClCr] $\geq 60 \text{ mL/min}$ à $\leq 89 \text{ mL/min}$; modérée : ClCr $\geq 30 \text{ mL/min}$ et $\leq 59 \text{ mL/min}$) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale à la sélection (ClCr $\geq 90 \text{ mL/min}$). Les effets potentiels de l'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 mL/min et 29 mL/min , C-G) et de l'insuffisance rénale terminale sur la pharmacocinétique de la daunorubicine et de la cytarabine administrées sous forme de VYXEOS ne sont pas connus.

Obésité : Le poids corporel et l'indice de masse corporelle n'exercent pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition totale à la daunorubicine ou à la cytarabine après ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Flacons non ouverts :

À conserver au réfrigérateur (entre $2 \text{ }^\circ\text{C}$ et $8 \text{ }^\circ\text{C}$).

Garder le flacon dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière. À conserver en position verticale.

Stabilité de la suspension reconstituée dans le flacon

On a établi que la stabilité physique et chimique de la solution reconstituée durant l'emploi est de 4 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C lorsque les flacons sont conservés en position verticale.

Stabilité de la solution diluée pour perfusion

On a établi que la stabilité physique et chimique de la solution diluée durant l'emploi est de 4 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture, de reconstitution et de dilution exclut tout risque de contamination microbienne.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

VYXEOS est un médicament cytotoxique. Son emploi nécessite l'observation de procédures de manipulation et d'élimination spéciales.

S'il y a des signes de fuite ou de cristallisation ou de dommages au flacon ou à la poche de perfusion contenant le médicament reconstitué, ne pas utiliser le produit et l'éliminer.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

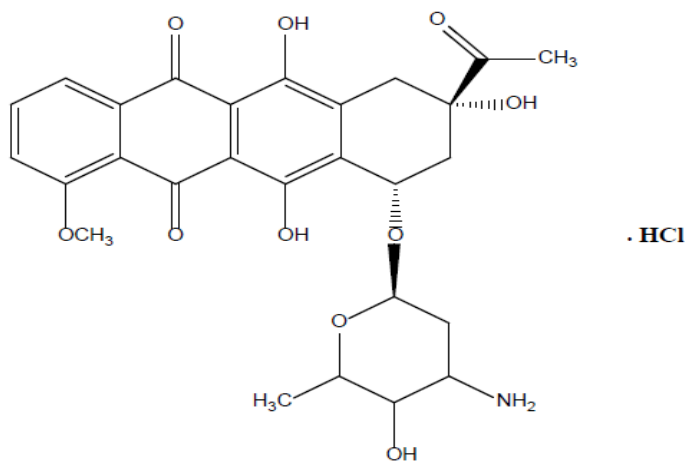
Daunorubicine

Nom propre : Chlorhydrate de daunorubicine

Nom chimique : (1S,3S)-3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3-amino-chlorhydrate de 2,3,6-tridésoxy- α -L-lyxo-hexopyranoside

Formule et masse moléculaire : $C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$; 563,98 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline rouge orangé.
Très soluble dans l'eau et dans le méthanol, légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.
Point de fusion : 208 à 209 °C

La daunorubicine est présente sous forme de base libre encapsulée dans des liposomes.

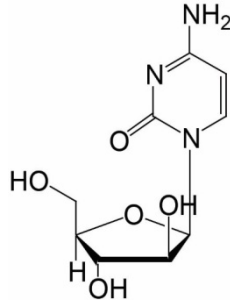
Cytarabine

Nom propre : Cytarabine

Nom chimique : 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone

Formule et masse moléculaire : C₉H₁₃N₃O₅; 243,2 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

Très soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

Point de fusion : Environ 215 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception des essais et aspects démographiques des études

Tableau 10 : Essai clinique pivot portant sur des patients atteints de LMA-t ou LMA-CM nouvellement diagnostiquée – Résumé des caractéristiques démographiques

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
301	Étude de supériorité de phase III, randomisée, sans insu, multicentrique, avec groupes parallèles, menée auprès de patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée	<u>VYXEOS</u> Intraveineuse <u>Induction</u> Daunorubicine à 44 mg/m ² Cytarabine à 100 mg/m ² Jours 1, 3 et 5 (Jours 1 et 3 pour la seconde induction) <u>Consolidation</u> Daunorubicine à 29 mg/m ² Cytarabine à 65 mg/m ² Jours 1 et 3	Total n = 309 VYXEOS n = 153 Témoins N = 156	68 (60 à 75)	Hommes 190 (61 %) Femmes 119 (39%)

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
		<u>Témoins (7+3)</u> Intraveineuse <u>Première induction / consolidation</u> Daunorubicine à 60 mg/m ² /jour Cytarabine à 100 mg/m ² /jour Jours 1 à 7 Jours 1, 2 et 3 <u>Seconde induction / consolidation</u> Daunorubicine à 60 mg/m ² /jour Cytarabine à 100 mg/m ² /jour Jours 1 à 5 Jours 1 et 2 Durée : jusqu'à 5 ans			

Étude 301 chez les patients atteints de LMA-t ou de LMA-CM nouvellement diagnostiquée :

L'étude 301 était une étude de supériorité de phase III, multicentrique, randomisée, sans insu, avec groupes parallèles, visant à évaluer VYXEOS par rapport à une association standard de daunorubicine et de cytarabine (protocole 7+3) chez 309 patients âgés de 60 à 75 ans présentant une LMA à haut risque non traitée. Les patients recrutés dans l'étude présentaient les sous-types de LMA suivants : LMA secondaire à un traitement (LMA-t), LMA secondaire à un syndrome myélodysplasique (LMA SMD) ou secondaire à une leucémie myélomonocytaire chronique (LMA LMMC) avec antécédents confirmés de SMD ou de LMMC avant la transformation en LMA, et LMA *de novo* avec anomalies du karyotype caractéristiques des myélodysplasies (selon les critères de l'OMS, 2008).

L'étude comportait deux phases : 1) une phase de traitement pendant laquelle les patients ont reçu jusqu'à deux cycles d'induction et deux cycles de consolidation et 2) une phase de suivi qui débutait 30 jours après le dernier cycle d'induction ou de consolidation et se poursuivait pendant une durée allant jusqu'à 5 ans après la randomisation. Le nombre de cycles d'induction

et de consolidation que recevait un patient dépendait de la réponse complète (RC) ou de la réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi) confirmée par myélogramme. Dans l'étude 301, VYXEOS (daunorubicine à 44 mg/m² et cytarabine à 100 mg/m²) était administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes les jours 1, 3 et 5 pour la première induction, et les jours 1 et 3 chez les patients ayant besoin d'une seconde induction. Les patients pouvaient recevoir jusqu'à 2 cycles d'induction et 2 cycles de consolidation dans chaque groupe. Une seconde induction était fortement recommandée chez les patients qui n'avaient pas obtenu de RC ou de RCi pendant le premier cycle d'induction, et était obligatoire chez les patients ayant obtenu une diminution supérieure à 50 % du pourcentage de blastes. Un traitement post-rémission par greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) était autorisé, soit à la place de la chimiothérapie de consolidation, soit après celle-ci. Pour les cycles de consolidation, dans l'étude 301, la dose de VYXEOS était réduite à 29 mg/m² de daunorubicine et 65 mg/m² de cytarabine les jours 1 et 3. Dans le groupe 7+3, lors de la première induction, la cytarabine était administrée à 100 mg/m²/jour en perfusion continue les jours 1 à 7 et la daunorubicine à 60 mg/m²/jour les jours 1, 2 et 3, tandis que pour la seconde induction et les consolidations, la cytarabine était administrée à 100 mg/m² les jours 1 à 5 et la daunorubicine, les jours 1 et 2.

Au total, 153 patients ont été randomisés dans le groupe VYXEOS et 156 patients l'ont été dans le groupe témoin 7+3. Les patients étaient randomisés (1:1) et stratifiés en fonction de l'âge et du sous-type de LMA pour recevoir VYXEOS ou 7+3 pour l'induction et la consolidation. L'âge médian des patients randomisés était de 68 ans (entre 60 et 75 ans); 61 % étaient des hommes et 88 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Au début de l'étude, 20 % des patients présentaient une LMA-t, 54 % une LMA avec antécédents de troubles hématologiques et 25 % une LMA *de novo* avec anomalies cytogénétiques associées aux myélodysplasies; 34 % avaient reçu antérieurement un agent hypométhylant pour traiter un SMD; 54 % des patients avaient un caryotype défavorable.

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des groupes de l'étude étaient comparables. La mutation FLT3 a été repérée chez 15 % des patients testés (43/279) et la mutation NPM1 a été détectée chez 9 % des patients testés (25/283).

14.2 Résultats de l'étude

L'efficacité de VYXEOS dans le traitement de la LMA nouvellement diagnostiquée a été évaluée dans l'étude 301, une étude contrôlée de phase III.

Étude 301 chez des patients atteints de LMA-t ou de LMA-CM nouvellement diagnostiquée :

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale, mesurée à partir de la date de randomisation jusqu'au décès, toutes causes confondues. Dans la population en intention de traiter (ITT), on a démontré la supériorité de VYXEOS sur le plan de la survie globale par rapport au groupe 7+3 (figure 1). Tous les patients du groupe VYXEOS et 97 % de ceux du groupe témoin ont reçu au moins 1 cycle d'induction, et 32 % des patients du groupe VYXEOS et 21 % de ceux

du groupe témoin ont reçu au moins 1 cycle de consolidation. La survie médiane dans le groupe VYXEOS a été de 9,56 mois par rapport à 5,95 mois dans le groupe 7+3 (rapport de risque [RR, hazard ratio] = 0,69 ; IC à 95 % : 0,52-0,90; p = 0,005 [test logarithmique par rangs bilatéral]). Le taux global de GCSH était de 34 % (52/153) dans le groupe VYXEOS et de 25 % (39/156) dans le groupe témoin.

Tableau 11 : Résultats de l'évaluation de l'efficacité de l'étude 301

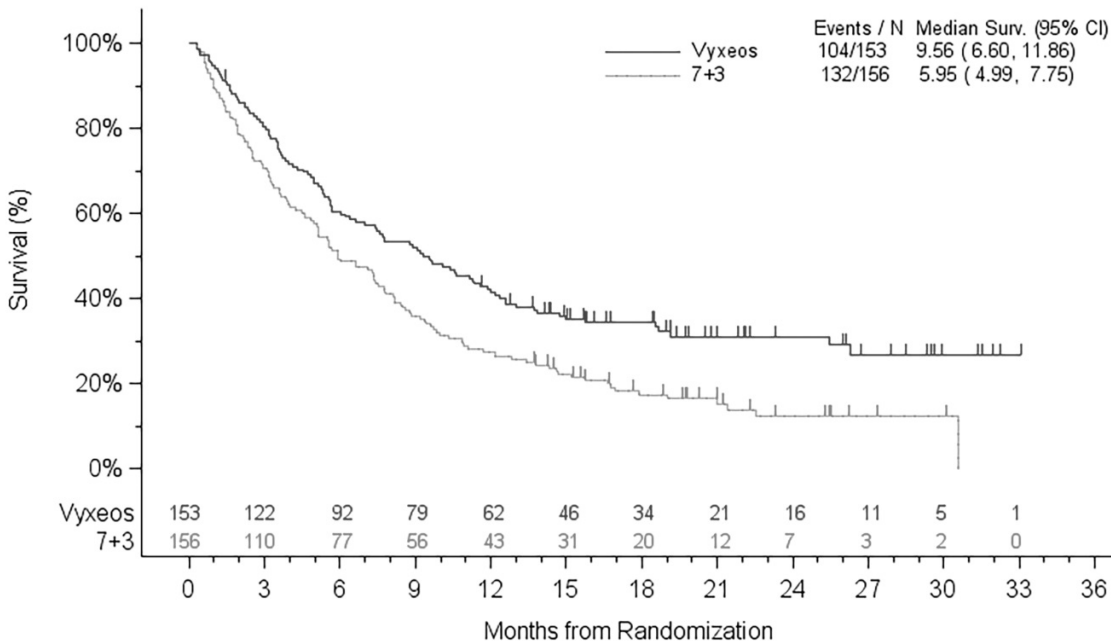
	VYXEOS N = 153	7+3 N = 156
Survie globale		
Survie médiane, mois (IC à 95 %)	9,56 (6,60-11,86)	5,95 (4,99; 7,75)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,69 (0,52; 0,90)	
Valeur <i>p</i> (test bilatéral) ^a	0,005	
Survie sans événement		
Survie médiane, mois (IC à 95 %)	2,53 (2,07-4,99)	1,31 (1,08; 1,64)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,74 (0,58; 0,96)	
Valeur <i>p</i> (test bilatéral) ^a	0,021	
Taux de réponse complète		
RC, n (%)	57 (37)	40 (26)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	1,69 (1,03; 2,78)	
Valeur <i>p</i> (test bilatéral)	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	1,77 (1,11; 2,81)	
Valeur <i>p</i> (test bilatéral) ^b	0,016	

Abréviations : CRI = réponse complète avec récupération médullaire incomplète; IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète

^a Valeur *p* selon le test logarithmique par rangs avec stratification selon l'âge et le sous-type de LMA

^b Valeur *p* selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification selon l'âge et le sous-type de LMA

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, population en ITT, étude 301



TRANSLATION FOR GRAPH ABOVE:

Survival (%)	Survie (%)
Vyxeos	Vyxeos
7+3	7+3
Months from Randomisation	Mois depuis la répartition aléatoire
Events / N	Événements / N
Median Surv. (95% CI)	Survie médiane (IC à 95 %)
9.56	9,56
6.60	6,60
11.86	11,86
5.95	5,95
4.99	4,99
7.75	7,75

Suivi à 60 mois

La survie globale à 60 mois était plus élevée dans le groupe VYXEOS (18 %) par rapport au groupe 7+3 (8 %); le rapport de risque était de 0,70 (IC à 95 % : [0,55; 0,91]).

En tout, 53 patients sur 153 (35 %) traités par VYXEOS et 39 patients sur 51 (25 %) traités avec 7+3 ont reçu une GCSH. Lors du suivi effectué à 60 mois, la médiane de survie post-greffe n'a pas été atteinte dans le groupe VYXEOS au moment de l'analyse, par rapport à une survie post-greffe de 10,25 mois dans le groupe traité par 7+3 (RR = 0,51; IC à 95 % : 0,28; 0,90).

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

L'administration de VYXEOS à des rats par perfusion intraveineuse en deux cycles de trois doses (5, 10 ou 15/10 unités/kg [13,2:30; 26,4:60 ou 39,6/26,4:90/60 mg/ m² daunorubicine:cytarabine, correspondant à 0,3; 0,6 et 0,9/0,6 fois la dose recommandée chez l'humain [DRG]) sur une période de 28 jours a entraîné des morts prématurées et des sacrifices imprévus dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée. Les changements hématopoïétiques étaient une hypocellularité des tissus médullaire et lymphoïde, qui était corrélée avec une diminution pancellulaire du nombre de globules dans le sang entraînant des hémorragies et des dépôts bactériens dans les tissus. Une nécrose de l'intestin grêle et du gros intestin a été observée. On n'a pas pu établir si ces observations étaient réversibles.

L'administration de VYXEOS à des chiens par perfusion intraveineuse en un cycle de trois doses (1, 2 ou 3 unités/kg [8,8:20; 17,6:40 ou 26,4/60 mg/m² daunorubicine:cytarabine, correspondant à 0,2; 0,4 et 0,6 fois la DRH]) sur une période de 5 jours a entraîné des morts et (ou) des sacrifices avant terme dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée. Seuls les animaux ayant reçu la dose la plus faible ont reçu un deuxième cycle de VYXEOS. Une hypocellularité des tissus médullaire et lymphoïde ainsi qu'une nécrose de l'intestin grêle et du gros intestin ont été observées chez les animaux sacrifiés avant terme ayant reçu les doses moyennes et élevées. Chez les animaux ayant reçu la dose faible, une diminution pancellulaire du nombre de globules sanguins a été observée, mais sans corrélation histopathologique. Ces observations ont été partiellement ou complètement réversibles. Aucun effet cardiovasculaire n'a été observé.

Cancérogénicité :

VYXEOS n'a pas été soumis à des études de cancérogénicité.

Aucune étude sur la cytarabine n'a été repérée. Les données publiées sur l'Ara-C, métabolite actif de la cytarabine, ne permettent pas de conclure à la présence d'effets cancérogènes.

Les données publiées sur la daunorubicine semblent indiquer un possible effet tumorigène chez les rats après une dose unique de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg (0,68 à 1,4 fois la DRH sur une base mg/m²). Le IARC Working Group (IARC 2000) a classé la daunorubicine dans le groupe 2B, à savoir le groupe des médicaments qui sont possiblement carcinogènes chez l'humain.

Génotoxicité

VYXEOS n'a pas été soumis à des études de mutagénicité.

La cytarabine était mutagène (essai bactérien) et clastogène (aberrations chromosomiques et essai d'échange de chromatides sœurs [ECS] dans des leucocytes humains) *in vitro* et clastogène

in vivo (aberrations chromosomiques et ECS chez des rongeurs). *In vitro*, la cytarabine a également provoqué la transformation de cellules embryonnaires de hamster et de cellules H43 de rat, et a eu un effet clastogène sur des cellules en méiose.

La daunorubicine était mutagène (essai bactérien, essai sur cellules V79 de hamster) et clastogène (essais *in vitro* sur lymphoblastes humains CCRF-CEM) et clastogène *in vivo* (essai d'échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse de souris).

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

VYXEOS n'a pas été soumis à des études de toxicité relative à la reproduction.

La cytarabine a été embryotoxique chez la souris et tératogène chez la souris et le rat lorsqu'elle a été administrée pendant l'organogenèse. Une dose unique de cytarabine administrée à des rates au jour 14 de gestation a entraîné chez la progéniture une diminution de la taille prénatale et postnatale du cerveau, ainsi qu'une altération permanente de la capacité d'apprentissage. La cytarabine a également provoqué des anomalies de la tête des spermatozoïdes chez la souris et a entravé la spermatogenèse chez le rat.

La daunorubicine a été embryotoxique et a provoqué des malformations fœtales lorsqu'elle a été administrée pendant l'organogenèse chez le rat. En outre, la daunorubicine a provoqué une atrophie testiculaire et une aplasie totale des spermatocytes dans les tubes séminifères chez le chien.