

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rydapt 25 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 25 mg de midostaurine.

Excipients à effet notoire

Chaque capsule molle contient environ 83 mg d'éthanol anhydre et 415 mg d'hydroxystéarate de macrogolglycérol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle (capsule)

Capsule oblongue orange clair portant l'inscription « PKC NVR » en rouge. Les dimensions approximatives de la capsule sont de 25,4 x 9,2 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rydapt est indiqué :

- dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par Rydapt en monothérapie (voir rubrique 4.2) ;
- dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou une leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Rydapt doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Chez les patients présentant une LAM, la mutation du gène FLT3 (duplication interne en tandem [ITD] ou domaine tyrosine kinase [TKD]) doit être confirmée au moyen d'un test validé avant le début du traitement par midostaurine.

Posologie

Rydapt doit être pris par voie orale, deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Les capsules doivent être prises avec des aliments (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Un traitement antiémétique peut être administré à titre préventif, conformément aux pratiques médicales locales et selon la tolérance du patient.

LAM

La dose de Rydapt recommandée est de 50 mg deux fois par jour, par voie orale.

Rydapt est administré aux jours 8 à 21 des cycles de chimiothérapie d'induction et de consolidation, puis pour les patients en rémission complète, tous les jours comme traitement d'entretien en monothérapie jusqu'à la survenue d'une rechute pour une durée maximale de 12 cycles de 28 jours chacun (voir rubrique 4.1). Chez les patients qui vont recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le traitement par Rydapt doit être interrompu 48 heures avant de débiter le protocole de conditionnement de la greffe.

Modifications de la dose dans la LAM

Les recommandations concernant les modifications de la dose de Rydapt chez les patients atteints de LAM sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Recommandations d'interruption, de réduction et d'arrêt de l'administration de Rydapt chez les patients présentant une LAM

Phase	Critères	Administration de Rydapt
Induction, consolidation et entretien	Infiltrats pulmonaires de Grade 3/4	Interrompre Rydapt pour le reste du cycle. Reprendre Rydapt à la même dose après retour des infiltrats à un Grade ≤ 1 .
	Autres toxicités non-hématologiques de Grade 3/4	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que les toxicités liées à Rydapt soient de Grade ≤ 2 , puis reprendre Rydapt.
	Intervalle QTc >470 ms et ≤ 500 ms	Diminuer la dose de Rydapt à 50 mg une fois par jour pendant le reste du cycle. Reprendre Rydapt à la dose initiale au cycle suivant si l'intervalle QTc est ≤ 470 ms au début de ce cycle. Sinon, poursuivre Rydapt à 50 mg/jour.
	Intervalle QTc >500 ms	Différer ou interrompre le traitement par Rydapt pour le reste du cycle. Si l'intervalle QTc est ≤ 470 ms juste avant le prochain cycle, reprendre Rydapt à la dose initiale. Si l'intervalle QTc ne s'est pas normalisé à temps pour le cycle suivant, ne pas administrer Rydapt pendant ce cycle. Le traitement par Rydapt peut être suspendu pendant le nombre de cycles nécessaire, jusqu'à normalisation de l'intervalle QTc.
Entretien uniquement	Neutropénie de Grade 4 (NAN $<0,5 \times 10^9/l$)	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,0 \times 10^9/l$, puis reprendre à la dose de 50 mg deux fois par jour. Si la neutropénie (NAN $<1,0 \times 10^9/l$) persiste >2 semaines et qu'un lien avec Rydapt est suspecté, arrêter Rydapt.
	Toxicité de Grade 1/2 persistante	Une toxicité de Grade 1 ou 2 persistante jugée intolérable par le patient peut justifier une interruption de traitement jusqu'à 28 jours.

NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles

MSA, MS-AHM et LM

La dose initiale de Rydapt recommandée est de 100 mg deux fois par jour, par voie orale.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Modifications de la dose dans la MSA, la MS-AHM et la LM

Les recommandations concernant les modifications de la dose de Rydapt chez les patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM sont indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 2 Recommandations d'interruption, de réduction et d'arrêt de l'administration de Rydapt chez les patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM

Critères	Administration de Rydapt
NAN <1,0 x 10 ⁹ /l attribué à Rydapt chez les patients sans LM, ou NAN inférieur à 0,5 x 10 ⁹ /l attribué à Rydapt chez les patients ayant un NAN initial de 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le NAN soit ≥1,0 x 10 ⁹ /l, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si le NAN reste bas pendant une durée >21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.
Numération plaquettaire inférieure à 50 x 10 ⁹ /l attribuée à Rydapt chez les patients sans MCL, ou numération plaquettaire inférieure à 25 x 10 ⁹ /l chez les patients ayant une numération plaquettaire initiale de 25-75 x 10 ⁹ /l	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit supérieure ou égale à 50 x 10 ⁹ /l, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si la numération plaquettaire reste basse pendant une durée >21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.
Taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl attribué à Rydapt chez les patients sans LM, ou une anémie attribuée à Rydapt mettant en jeu le pronostic vital chez les patients ayant un taux d'hémoglobine initial de 8-10 g/dl	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit supérieur ou égal à 8 g/dl, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si le taux d'hémoglobine reste bas pendant une durée >21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.
Nausées de Grade 3/4 et/ou vomissements persistants malgré un traitement antiémétique	Interrompre Rydapt pendant 3 jours (6 doses), puis reprendre à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter progressivement la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour.
Autres toxicités non-hématologiques de Grade 3/4	Interrompre Rydapt jusqu'au retour des effets indésirables à un Grade ≤2, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si la toxicité n'est pas revenue à un Grade ≤2 dans les 21 jours, ou si une toxicité sévère réapparaît à une dose réduite de Rydapt.
NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles Sévérité CTCAE : Grade 1 = symptômes légers ; 2 = symptômes modérés ; 3 = symptômes sévères ; 4 = symptômes mettant en jeu le pronostic vital.	

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une dose, le patient devra prendre la dose suivante à l'heure prévue.

En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire de Rydapt, mais doit prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Populations particulières

Patients âgés (≥65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2). Dans la LAM, les données concernant l'utilisation de la midostaurine chez les patients âgés de 60-70 ans sont limitées et il n'y a pas de données chez les patients de plus de 70 ans. Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, Rydapt ne doit être utilisé que chez les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive avec un score de performance suffisant et sans comorbidités associées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère est limitée et on ne dispose d'aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B) (voir rubrique 5.2). L'exposition à la midostaurine et à son métabolite actif CGP62221 est nettement plus faible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère que chez les patients avec une fonction hépatique normale (voir rubrique 5.2). Cependant, il n'y a pas suffisamment de données d'efficacité chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère pour montrer qu'un ajustement de dose est requis.

Leucémie aigüe promyélocytaire

Rydapt n'a pas été étudié chez les patients atteints de leucémie aigüe promyélocytaire, son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population de patients.

Population pédiatrique

Rydapt ne doit pas être utilisé dans la LAM pédiatrique avec des associations de chimiothérapies intensives incluant les anthracyclines, la fludarabine et la cytarabine en raison du risque de reconstitution hématologique prolongée (telle qu'une neutropénie sévère prolongée et une thrombocytopénie) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

Rydapt est utilisé par voie orale.

Les capsules doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Elles ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées, ceci afin de s'assurer que la dose correcte a été prise et afin d'éviter le goût désagréable du contenu de la capsule.

4.3 Contre-indications

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

Administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, comme la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine, l'enzalutamide, la phénytoïne (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Neutropénie et infections

Une neutropénie est survenue chez des patients recevant Rydapt en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Dans les études menées sur la MSA, la MS-AHM ou la LM, la neutropénie sévère ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) était généralement réversible après l'interruption du traitement par Rydapt jusqu'au retour à des valeurs normales et après l'arrêt du traitement. La numération des globules blancs doit être surveillée régulièrement, en particulier au début du traitement.

Chez les patients développant une neutropénie sévère inexplicite, il est recommandé d'interrompre le traitement par Rydapt jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$, comme indiqué dans les Tableaux 1 et 2. Il est recommandé d'arrêter Rydapt chez les patients qui développent une neutropénie sévère récurrente ou prolongée suspectée d'être liée à Rydapt (voir rubrique 4.2).

Toute infection grave active doit être maîtrisée avant le début de la monothérapie par Rydapt. Il convient de surveiller les signes et symptômes d'infection chez les patients, y compris les infections liées aux dispositifs médicaux, et si un diagnostic d'infection est posé, un traitement approprié doit être initié rapidement, incluant si nécessaire l'arrêt de Rydapt.

Dysfonctionnement cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique ont été exclus des études cliniques. Dans les études sur la MSA, la MS-AHM et la LM, des dysfonctionnements cardiaques, comme une insuffisance cardiaque congestive (ICC) (avec certains cas d'issue fatale) et des diminutions transitoires de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), sont survenus. Dans l'étude randomisée sur la LAM, il n'a pas été observé de différence en ce qui concerne l'ICC entre les bras Rydapt + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie. Chez les patients à risque, il convient d'utiliser Rydapt avec prudence et de surveiller étroitement le patient en évaluant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) si cliniquement indiqué (au début et pendant le traitement).

Une augmentation de la fréquence des cas d'allongement de l'intervalle QTc a été relevée chez les patients traités par midostaurine (voir rubrique 4.8), cependant, l'origine mécanistique de cette observation n'est pas connue. La prudence est requise en cas d'administration de la midostaurine chez des patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QTc (ex. administration concomitante de médicaments et/ou déséquilibres électrolytiques). La surveillance de l'intervalle QTc à l'ECG doit être envisagée lorsque Rydapt est administré en association avec des médicaments qui sont susceptibles de prolonger l'intervalle QTc.

Toxicité pulmonaire

Des pneumopathies interstitielles (PI) et des pneumopathies inflammatoires, dans certains cas fatales, sont survenues chez des patients traités par Rydapt en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie. L'apparition de symptômes pulmonaires évocateurs d'une PI ou d'une pneumopathie inflammatoire doit être surveillée et Rydapt doit être arrêté chez les patients qui présentent des symptômes pulmonaires évocateurs de PI ou de pneumopathie inflammatoire sans étiologie infectieuse \geq Grade 3 (NCI CTCAE).

Toxicité embryofœtale et allaitement

Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus ; il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'effectuer un test de grossesse dans les 7 jours avant le début du traitement par Rydapt et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Rydapt et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

En raison du risque d'effets indésirables graves de Rydapt chez les enfants nourris au lait maternel, les femmes doivent arrêter l'allaitement pendant leur traitement par Rydapt et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Patients pédiatriques

Rydapt ne doit pas être utilisé dans la LAM pédiatrique avec des associations de chimiothérapies intensives incluant les anthracyclines, la fludarabine et la cytarabine en raison du risque de reconstitution hématologique prolongée (telle qu'une neutropénie sévère prolongée et une thrombocytopenie) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Insuffisance rénale sévère

La prudence est requise en cas d'administration de la midostaurine chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale et ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe de toxicité (voir rubrique 5.2)

Interactions

La prudence est requise lors de la prescription concomitante de la midostaurine avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4, incluant entre autres, les antifongiques (ex. kétoconazole), certains antiviraux (ex. ritonavir), les antibiotiques de la famille des macrolides (ex. clarithromycine) et la néfazodone car ces produits peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la midostaurine particulièrement lors d'une initiation ou d'une reprise du traitement par midostaurine (voir rubrique 4.5). Il faut privilégier les médicaments qui ne sont pas de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Dans les situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique satisfaisante, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe de toxicité lié à la midostaurine.

Excipients

Ce médicament contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol, qui peut provoquer des maux d'estomac et des diarrhées.

Ce médicament contient 666 mg d'alcool (éthanol) par dose de 200 mg (dose journalière maximale), équivalent à 14 vol. % d'éthanol anhydre. La quantité dans une dose de 200 mg de ce médicament équivaut à 17 ml de bière ou 7 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable. L'alcool peut être nocif pour les patients ayant des problèmes liés à l'alcool, une épilepsie ou des problèmes hépatiques ou au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

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

La midostaurine est fortement métabolisée dans le foie, principalement par les enzymes du CYP3A4, qui peuvent être soit induites, soit inhibées, par un certain nombre de médicaments pris de façon concomitante.

Effet d'autres médicaments sur Rydapt

Les médicaments ou substances connus pour affecter l'activité du CYP3A4 peuvent avoir une influence sur les concentrations plasmatiques de la midostaurine et donc la sécurité et/ou l'efficacité de Rydapt.

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante de Rydapt avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la carbamazépine, la rifampicine, l'enzalutamide, la phénytoïne, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Les inducteurs puissants du CYP3A4 entraînent une diminution de l'exposition à la midostaurine et à ses métabolites actifs (CGP52421 et CGP62221). Dans une étude conduite chez des sujets sains, la co-administration de la rifampicine (600 mg par jour) - un puissant inducteur du CYP3A4 - à l'état d'équilibre avec une dose unique de 50 mg de midostaurine a diminué la C_{max} de la midostaurine de 73 % et l' ASC_{inf} de 96 % en moyenne. Le CGP62221 a présenté des caractéristiques similaires. L' ASC_{last} moyenne du CGP52421 a diminué de 60 %.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter les concentrations sanguines de midostaurine. Dans une étude menée chez 36 sujets sains, la co-administration de kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) à l'état d'équilibre, avec une seule dose de 50 mg de midostaurine a conduit à une augmentation significative de l'exposition à la midostaurine (augmentation de la C_{max} d'un facteur 1,8 et de l' ASC_{inf} d'un facteur 10), et à une augmentation d'un facteur 3,5 de l' ASC_{inf} du CGP62221, tandis que les C_{max} des métabolites actifs (CGP62221 et CGP52421) ont diminué de moitié (voir rubrique 5.2). A l'état d'équilibre de la midostaurine (50 mg deux fois par jour pendant 21 jours), avec l'itraconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) à l'état d'équilibre chez un sous-groupe de patients (N = 7), l'exposition à la midostaurine à l'état d'équilibre (C_{min}) était augmentée d'un facteur 2,09. La C_{min} du CGP52421 était augmentée d'un facteur 1,3 alors qu'aucun effet significatif sur l'exposition au CGP62221 n'était observé (voir rubrique 4.4).

Effet de Rydapt sur d'autres médicaments

Substrats des enzymes CYP

Chez les sujets sains, la co-administration d'une dose unique de bupropion (substrat du CYP2B6) avec plusieurs doses de midostaurine (50 mg deux fois par jour) à l'état d'équilibre a diminué l' ASC_{inf} et l' ASC_{last} du bupropion de 48 % et 49 % respectivement et la C_{max} de 55 % par rapport à l'administration de bupropion seul. Cela indique que la midostaurine est un inducteur modéré du CYP2B6. Les médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont des substrats du CYP2B6 (ex. bupropion ou efavirenz) doivent être utilisés avec précaution lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante avec la midostaurine, et peuvent nécessiter un ajustement de la dose pour maintenir une exposition optimale.

D'après les données *in vitro*, la midostaurine et ses métabolites actifs, le CGP52421 et le CGP62221, sont des inhibiteurs des CYP1A2 et CYP2E1 et des inducteurs du CYP1A2. Par conséquent, les médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont des substrats du CYP1A2 (ex. tizanidine) et du CYP2E1 (ex. chlorzoxazone) doivent être utilisés avec précaution lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante avec la midostaurine, et peuvent nécessiter un ajustement de la dose pour maintenir une exposition optimale.

Substrats des transporteurs

Chez les sujets sains, la co-administration d'une dose unique de rosuvastatine (substrat de la BCRP) avec une dose unique de midostaurine (100 mg) a augmenté l'ASC_{inf} et l'ASC_{last} de la rosuvastatine de 37 % et 48 % respectivement ; la C_{max} a approximativement doublé (2,01 fois) par rapport à l'administration de rosuvastatine seule. Cela indique que la midostaurine a un effet inhibiteur modéré sur les substrats de la BCRP. Les médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont des substrats du transporteur BCRP (ex. rosuvastatine ou atorvastatine) doivent être utilisés avec précaution lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante avec la midostaurine, et peuvent nécessiter un ajustement de la dose pour maintenir une exposition optimale.

Contraceptifs hormonaux

Il n'y a pas eu d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement significative entre plusieurs doses de midostaurine (50 mg deux fois par jour) à l'état d'équilibre et des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel chez les sujets sains de sexe féminin. En conséquence, il n'est pas attendu que la fiabilité contraceptive de cette association soit compromise par la co-administration de midostaurine.

Interactions avec les aliments

Chez les sujets sains, l'absorption de la midostaurine (ASC) était augmentée de 22 % en moyenne lorsque Rydapt était co-administré avec un repas standard, et de 59 % en moyenne lors d'une co-administration avec un repas riche en matières grasses. Le pic de concentration de la midostaurine (C_{max}) était diminué de 20 % avec un repas standard et de 27 % avec un repas riche en matières grasses par rapport à un estomac vide (voir rubrique 5.2).

Il est recommandé d'administrer Rydapt avec de la nourriture.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que les études animales ont montré que la midostaurine nuit au développement du fœtus. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer qui sont sexuellement actives d'effectuer un test de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par Rydapt et d'utiliser une contraception efficace (méthodes qui permettent des taux de grossesse inférieurs à 1 %) lors de l'utilisation de Rydapt et pendant au moins 4 mois après avoir arrêté le traitement par Rydapt.

Grossesse

La midostaurine peut nuire au développement du fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Les études de reproduction chez les rats et les lapins ont démontré que la midostaurine est fœtotoxique (voir rubrique 5.3). Rydapt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si la midostaurine ou ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait humain. Les données disponibles chez l'animal ont montré que la midostaurine et ses métabolites actifs passent dans le lait des rates allaitantes. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Rydapt et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de Rydapt sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal ont montré une altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Rydapt a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et des vertiges ont été rapportés chez des patients traités par Rydapt ; cela doit être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

LAM

L'évaluation de la sécurité d'emploi de Rydapt (50 mg deux fois par jour) chez des patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3 repose sur une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, incluant 717 patients. La durée médiane globale d'exposition était de 42 jours (comprise entre 2 et 576 jours) pour les patients du bras Rydapt plus chimiothérapie standard versus 34 jours (comprise entre 1 et 465 jours) pour les patients du bras placebo plus chimiothérapie standard. Pour les 205 patients (120 dans le bras Rydapt et 85 dans le bras placebo) entrés dans la phase d'entretien, la durée médiane d'exposition pendant la phase d'entretien était de 11 mois dans les deux bras (de 16 à 520 jours pour les patients du bras Rydapt et de 22 à 381 jours pour les patients du bras placebo).

Les effets indésirables les plus fréquents dans le bras Rydapt étaient les suivants : neutropénie fébrile (83,4 %), nausées (83,4 %), dermatite exfoliatrice (61,6 %), vomissements (60,7 %), céphalées (45,9 %), pétéchies (35,8 %) et pyrexie (34,5 %). Les effets indésirables de Grade 3/4 les plus fréquents étaient : neutropénie fébrile (83,5 %), lymphopénie (20,0 %), infection liée au dispositif (15,7 %), dermatite exfoliatrice (13,6 %), hyperglycémie (7,0 %) et nausées (5,8 %). Les anomalies de laboratoire les plus fréquentes étaient la diminution de l'hémoglobine (97,3 %), la diminution du NAN (86,7 %), l'augmentation de l'ALAT (84,2 %), l'augmentation de l'ASAT (73,9 %) et l'hypokaliémie (61,7 %). Les anomalies de Grade 3/4 les plus fréquentes étaient la diminution du NAN (85,8 %), la diminution de l'hémoglobine (78,5 %), l'augmentation de l'ALAT (19,4 %) et l'hypokaliémie (13,9 %).

Des effets indésirables graves sont survenus à des fréquences similaires chez les patients du bras Rydapt et chez les patients du bras placebo. L'effet indésirable grave le plus fréquent dans les deux bras était la neutropénie fébrile (16 %).

Des arrêts de traitement dus à un effet indésirable sont survenus chez 3,1 % des patients du bras Rydapt versus 1,3 % des patients du bras placebo. L'effet indésirable de Grade 3/4 le plus fréquent conduisant à l'arrêt dans le bras Rydapt était la dermatite exfoliatrice (1,2 %).

Profil de sécurité pendant la phase d'entretien

Le Tableau 3 fournit l'incidence des effets indésirables sur la durée totale de l'étude, mais lorsque la phase d'entretien (Rydapt en monothérapie ou placebo) était évaluée séparément, une différence de type et de sévérité des effets indésirables était observée. L'incidence globale des effets indésirables pendant la phase d'entretien était plus faible d'une manière générale que pendant la phase d'induction et la phase de consolidation. La survenue des effets indésirables était cependant plus élevée dans le bras Rydapt que dans le bras placebo pendant la phase d'entretien. Pendant la phase d'entretien les effets indésirables plus fréquemment observés dans le bras midostaurine par rapport au bras placebo étaient les nausées (46,4 % versus 17,9 %), l'hyperglycémie (20,2 % versus 12,5 %), les vomissements (19 % versus 5,4 %) et l'allongement de l'intervalle QT (11,9 % versus 5,4 %).

La plupart des anomalies hématologiques signalées sont survenues pendant la phase d'induction et de consolidation, lorsque les patients recevaient Rydapt ou un placebo en association avec une chimiothérapie. Les anomalies hématologiques de grade 3/4 les plus fréquentes signalées chez les patients pendant la phase d'entretien par Rydapt étaient une diminution du NAN (20,8 % versus 18,8 %) et une leucopénie (7,5 % versus 5,9 %).

Les effets indésirables rapportés pendant la phase d'entretien ont conduit à des arrêts de traitement chez 1,2 % des patients dans le bras Rydapt et aucun dans le bras placebo.

MSA, MS-AHM et LM

Le profil de tolérance de Rydapt (100 mg deux fois par jour) en monothérapie chez des patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM a été évalué chez 142 patients dans deux études multicentriques, à un seul bras, menées en ouvert. La durée médiane d'exposition à Rydapt était de 11,4 mois (comprise entre 0 et 81 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : nausées (82 %), vomissements (68 %), diarrhées (51 %), œdème périphérique (35 %) et fatigue (31 %). Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient : fatigue (8,5 %), sepsis (7,7 %), pneumonie (7 %), neutropénie fébrile (7 %) et diarrhée (6,3 %). Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes étaient : hyperglycémie (93,7 %), augmentation de la bilirubine totale (40,1 %), augmentation de la lipase (39,4 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase - ASAT - (33,8 %) et augmentation de l'alanine aminotransférase - ALAT - (33,1 %), et les anomalies biologiques hématologiques les plus fréquentes étaient : une diminution de la numération absolue des lymphocytes (73,2 %) et une diminution du NAN (58,5 %). Les anomalies biologiques de grade 3/4 les plus fréquentes étaient une diminution du nombre absolu de lymphocytes (45,8 %), une diminution du NAN (26,8 %), une hyperglycémie (19 %), et une augmentation de la lipase (17,6 %).

Des modifications de la dose (interruption ou ajustement) dues aux effets indésirables ont concerné 31 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une modification de la dose (incidence ≥ 5 %) étaient des nausées et des vomissements.

Des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement sont survenus chez 9,2 % des patients. Les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) étaient la neutropénie fébrile, les nausées, les vomissements et l'épanchement pleural.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, avec l'effet indésirable le plus fréquent apparaissant en premier, en utilisant la convention suivante (CIOMS III) : 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

LAM

Le Tableau 3 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables signalés dans l'étude de phase III menée chez des patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3 et au cours de la période post-commercialisation.

Tableau 3 Effets indésirables observés dans la LAM

Effet indésirable	Tout Grade	Grade 3/4	Catégorie de fréquence
	Rydapt + Chimio n=229 ¹ %	Rydapt + chimio N=345 ¹ %	
Infections et infestations			
Infection liée à un dispositif	24	15,7	Très fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures	5,2	0,6	Fréquent
Sepsis neutropénique	0,9	3,5	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie fébrile	83,4	83,5	Très fréquent
Pétéchies	35,8	1,2	Très fréquent
Lymphopénie	16,6	20	Très fréquent
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité	15,7	0,6	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperuricémie	8,3	0,6	Fréquent
Affections psychiatriques			
Insomnie	12,2	0	Très fréquent
Affections du système nerveux			
Céphalées	45,9	2,6	Très fréquent
Syncope	5,2	4,6	Fréquent
Tremblements	3,9	0	Fréquent
Affections oculaires			
Œdème palpébral	3,1	0	Fréquent
Affections cardiaques			
Hypotension artérielle	14,4	5,5	Très fréquent
Tachycardie sinusale	9,6	1,2	Fréquent
Hypertension artérielle	7,9	2,3	Fréquent
Epanchement péricardique	3,5	0,6	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Epistaxis	27,5	2,6	Très fréquent
Douleurs laryngées	11,8	0,6	Très fréquent
Pneumopathie interstitielle/Pneumopathie inflammatoire ²	11,4	4,9	Très fréquent
Dyspnée	10,9	5,5	Très fréquent
Epanchement pleural	5,7	0,9	Fréquent
Rhinopharyngite	8,7	0	Fréquent
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	2,2	2,3	Fréquent

Affections gastro-intestinales			
Nausées	83,4	5,8	Très fréquent
Vomissements	60,7	2,9	Très fréquent
Stomatite	21,8	3,5	Très fréquent
Douleurs abdominales supérieures	16,6	0	Très fréquent
Hémorroïdes	15,3	1,4	Très fréquent
Gêne anorectale	7	0,9	Fréquent
Gêne abdominale	3,5	0	Fréquent
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés			
Dermatite exfoliatrice	61,6	13,6	Très fréquent
Hyperhydrose	14,4	0	Très fréquent
Sécheresse cutanée	7	0	Fréquent
Kératite	6,6	0,3	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Douleurs dorsales	21,8	1,4	Très fréquent
Arthralgies	14	0,3	Très fréquent
Douleurs osseuses	9,6	1,4	Fréquent
Douleurs dans les extrémités	9,6	1,4	Fréquent
Cervicalgies	7,9	0,6	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fièvre	34,5	3,2	Très fréquent
Thrombose sur cathéter	3,5	2	Fréquent
Investigations			
Diminution de l'hémoglobine*	97,3	78,5	Très fréquent
Diminution du NAN*	86,7	85,8	Très fréquent
Augmentation de l'ALAT*	84,2	19,4	Très fréquent
Augmentation de l'ASAT*	73,9	6,4	Très fréquent
Hypokaliémie*	61,7	13,9	Très fréquent
Hyperglycémie	20,1	7	Très fréquent
Hypernatrémie*	20	1,2	Très fréquent
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ³	19,7	5,8	Très fréquent
Prolongation du temps de céphaline activée	12,7	2,6	Très fréquent
Hypercalcémie*	6,7	0,6	Fréquent
Prise de poids	6,6	0,6	Fréquent
<p>¹Pour les sites situés en Amérique du Nord, les effets de tout grade étaient collectés pour 13 effets indésirables pré-définis. Pour tous les autres effets indésirables, seuls les effets de grades 3 et 4 étaient collectés. Par conséquent, les effets indésirables de tout grade sont résumés seulement pour les patients n'étant pas issus des centres situés en Amérique du Nord, alors que les effets indésirables de Grades 3 et 4 sont résumés pour tous les patients de tous les sites participant à l'étude.</p> <p>²Cet effet indésirable a été inclus après avoir été identifié en période post-commercialisation. La pneumopathie interstitielle est issue de l'expérience post-commercialisation avec Rydapt par le biais de cas de notification spontanée et de cas de la littérature. Aucun cas de pneumopathie interstitielle n'a été rapporté dans l'étude de phase III.</p> <p>³Cet effet indésirable a été inclus après avoir été identifié en période post-commercialisation.</p> <p>*La fréquence est basée sur les valeurs de laboratoire.</p>			

MSA, MS-AHM et LM

Le Tableau 4 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables basée sur les données groupées de deux études menées chez des patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM.

Tableau 4 Effets indésirables observés dans la MSA, la MS-AHM et la LM

Effet indésirable	Rydapt (100 mg deux fois par jour) N = 142		Catégorie de fréquence
	Tout grade %	Grades 3/4 %	
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	13	2,8	Très fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures	11	1,4	Très fréquent
Pneumonie	8,5	7,0	Fréquent
Sepsis	7,7	7,7	Fréquent
Bronchite	5,6	0	Fréquent
Herpès buccal	4,9	0	Fréquent
Cystite	4,2	0	Fréquent
Sinusite	4,2	0,7	Fréquent
Erysipèle	3,5	1,4	Fréquent
Zona	3,5	0,7	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie fébrile	7,7	7,0	Fréquent
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité	2,1	0	Fréquent
Choc anaphylactique	0,7	0,7	Uncommon
Affections du système nerveux			
Céphalées	26	1,4	Très fréquent
Sensation vertigineuse	13	0	Très fréquent
Troubles de l'attention	7	0	Fréquent
Tremblements	6,3	0	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Vertiges	4,9	0	Fréquent
Affections vasculaires			
Hypotension artérielle	9,2	2,1	Fréquent
Hématomes	6,3	0,7	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Dyspnée	18	5,6	Très fréquent
Toux	16	0,7	Très fréquent
Epanchement pleural	13	4,2	Très fréquent
Epistaxis	12	2,8	Très fréquent
Douleurs oropharyngées	4,2	0	Fréquent
Pneumopathie interstitielle/Pneumopathie inflammatoire ¹	2,1	0	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
Nausées	82	5,6	Très fréquent
Vomissements	68	5,6	Très fréquent
Diarrhées	51	6,3	Très fréquent
Constipation	29	0,7	Très fréquent
Dyspepsie	5,6	0	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale	4,2	3,5	Fréquent

Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdèmes périphériques	35	3,5	Très fréquent
Fatigue	31	8,5	Très fréquent
Pyrexie	27	4,2	Très fréquent
Asthénie	4,9	0,7	Fréquent
Frissons	4,9	0	Fréquent
Œdème	4,2	0,7	Fréquent
Investigations			
Hyperglycémie (à jeun)*	93,7	19,0	Très fréquent
Diminution du nombre absolu de lymphocytes*	73,2	45,8	Très fréquent
Diminution du NAN*	58,5	26,8	Très fréquent
Augmentation de la bilirubine totale*	40,1	4,9	Très fréquent
Augmentation de la lipase*	39,4	17,6	Très fréquent
Augmentation de l'ASAT*	33,8	2,8	Très fréquent
Augmentation de l'ALAT*	33,1	3,5	Très fréquent
Augmentation de l'amylase*	20,4	7,0	Très fréquent
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ¹	10,6	0,7	Très fréquent
Prise de poids	5,6	2,8	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Contusion	6,3	0	Fréquent
Chute	4,2	0,7	Fréquent
* La fréquence est basée sur des valeurs de laboratoire.			
¹ Ces effets indésirables ont été inclus après avoir été identifiés en période post-commercialisation.			

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections gastro-intestinales

Des nausées, des vomissements et des diarrhées ont été observés chez les patients atteints de LAM, de MSA, de MS-AHM ou de LM. Chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM, ces événements ont conduit à un ajustement de dose ou à une interruption de traitement chez 26 % des patients et à un arrêt de traitement chez 4,2 % des patients. La plupart des événements se sont produits dans les 6 premiers mois après le début du traitement et ont été gérés avec des médicaments prophylactiques de support.

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 le système national de déclaration – voir [annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les cas rapportés de surdosage chez l'Homme sont très limités. Des doses uniques allant jusqu'à 600 mg ont été administrées avec une tolérance immédiate acceptable. Les effets indésirables observés étaient des diarrhées, des douleurs abdominales et des vomissements.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la midostaurine. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour repérer tout signe ou symptôme évocateur d'effet indésirable, et un traitement symptomatique et de support appropriés doivent être initiés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, Inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EX10

Mécanisme d'action

La midostaurine inhibe un grand nombre de récepteurs tyrosine kinase, parmi lesquels les FLT3 et KIT kinase. Dans les cellules leucémiques exprimant des récepteurs mutants FLT3 ITD ou TKD ou surexprimant les récepteurs FLT3 de type sauvage, la midostaurine inhibe la signalisation via le récepteur FTL3 et induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Les données *in vitro* indiquent que la midostaurine inhibe les récepteurs KIT porteur de la mutation D816V aux niveaux d'exposition atteints chez les patients (exposition moyenne atteinte supérieure à la CI_{50}). Les données *in vitro* indiquent que les récepteurs KIT non mutés sont inhibés dans une moindre mesure à ces concentrations (exposition moyenne atteinte inférieure à la CI_{50}). La midostaurine interfère avec la signalisation anormale médiée par le KIT D816V et inhibe la prolifération, la survie et la libération d'histamine des mastocytes.

De plus, la midostaurine inhibe plusieurs autres récepteurs tyrosine kinase tels que PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes) ou VEGFR2 (récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), ainsi que les membres de la famille sérine/thréonine kinase PKC (protéine kinase C). La midostaurine se lie au domaine catalytique de ces kinases et inhibe la signalisation mitogène des facteurs de croissance correspondants dans les cellules, entraînant un arrêt de la croissance.

La midostaurine, en association avec des agents chimiothérapeutiques (cytarabine, doxorubicine, idarubicine et daunorubicine) a entraîné une inhibition de croissance synergique dans des lignées cellulaires de LAM exprimant la mutation FT3-ITD.

Effets pharmacodynamiques

Deux métabolites majeurs ont été identifiés dans les modèles murins et humains, le CGP62221 et le CGP52421. Dans des essais de prolifération avec des cellules exprimant la mutation FLT3-ITD, le CGP62221 a montré une puissance similaire à celle du composé parent, toutefois le CGP52421 était approximativement 10 fois moins puissant.

Électrophysiologie cardiaque

Une étude spécifique de l'intervalle QT chez 192 sujets sains à une dose de 75 mg deux fois par jour n'a pas révélé d'allongement cliniquement significatif du QT avec la midostaurine et le CGP62221 mais la durée de l'étude n'était pas suffisante pour estimer les effets sur l'allongement de l'intervalle QTc du métabolite CGP52421 à longue durée d'action. Par conséquent, la modification du QTcF par rapport à sa valeur à l'inclusion en fonction de la concentration de midostaurine et des deux métabolites a été étudiée de manière plus approfondie dans une étude de phase II chez 116 patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM. Aux pics de concentrations C_{min} médians atteints à la dose de 100 mg deux fois par jour, ni la midostaurine, ni le CGP62221, ni le CGP52421 n'ont montré de potentiel de prolongation cliniquement significative du QTcF, car les limites supérieures de la modification prédite à ces niveaux de concentration étaient inférieures à 10 ms (respectivement 5,8, 2,4 et 4,0 ms). Dans cette population de patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM, 25,4 % ont eu au moins un ECG avec un QTcF supérieur à 450 ms et 4,7 % supérieur à 480 ms.

Efficacité et sécurité cliniques

LAM

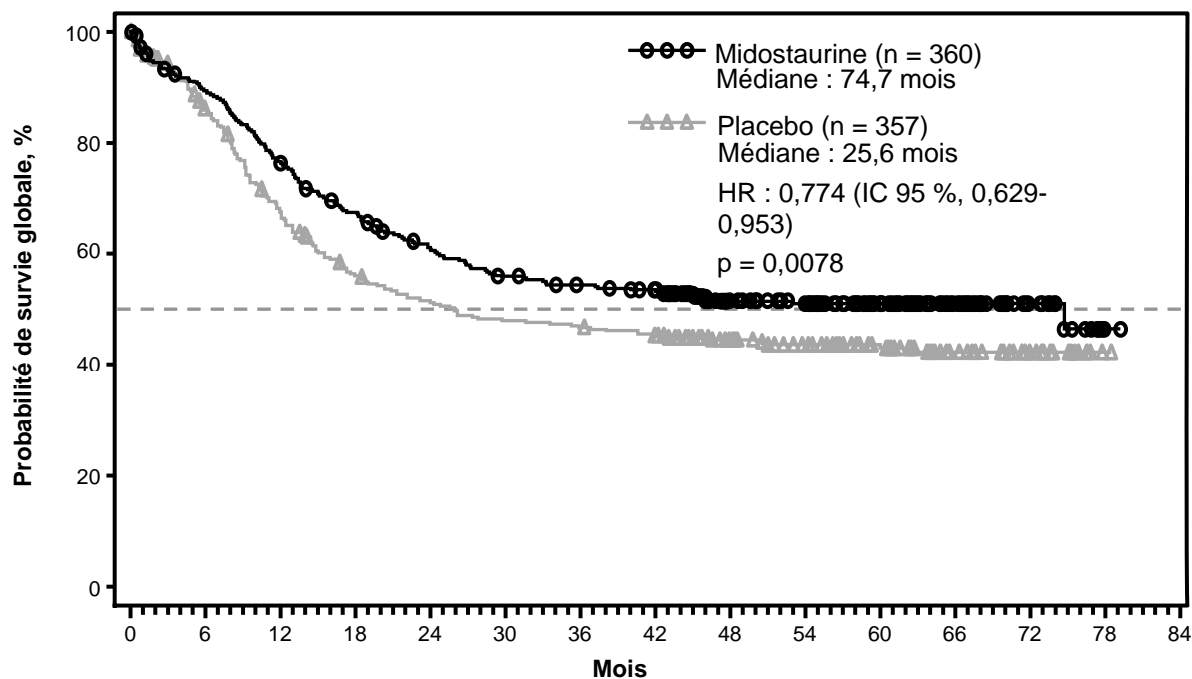
L'efficacité et la sécurité de la midostaurine en association avec une chimiothérapie standard comparativement à un placebo plus chimiothérapie standard et dans le cadre d'un traitement d'entretien en monothérapie ont été étudiées chez 717 patients (âgés de 18 à 60 ans) dans une étude de phase III randomisée en double aveugle. Des patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3 confirmée par un test ont été randomisés (selon un rapport 1/1) pour recevoir la midostaurine 50 mg deux fois par jour (n = 360) ou un placebo (n = 357) de manière séquentielle en association avec une induction standard par daunorubicine (60 mg/m² par jour aux jours 1 à 3) / cytarabine (200 mg/m² par jour aux jours 1 à 7) et une consolidation par cytarabine à dose élevée (3 g/m² toutes les 12 heures aux jours 1, 3, 5), suivi d'un traitement par midostaurine ou placebo continu selon l'affectation initiale pendant un maximum de 12 cycles (28 jours/cycle). L'étude incluait des patients présentant diverses anomalies cytogénétiques liées à la LAM, mais les patients ayant une leucémie promyélocytaire aiguë (M3) ou une LAM secondaire à un traitement étaient exclus. Les patients étaient stratifiés en fonction du statut de mutation FLT3 : TKD, ITD avec rapport allélique <0,7, et ITD avec rapport allélique ≥0,7.

Les deux groupes de traitement étaient globalement équilibrés en termes de paramètres démographiques et de caractéristiques de la maladie à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 47 ans (compris entre 18 et 60 ans), une majorité de ces patients avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (88,3 %), et la plupart des patients avaient une LAM *de novo* (95 %). Parmi les patients pour lesquels l'information était disponible, 88,1% étaient caucasiens. La majorité des patients (77,4 %) avaient des mutations FLT3-ITD, la plupart d'entre eux (47,6 %) avec un ratio allélique faible (<0,7), et 22,6 % des patients avaient des mutations FLT3-TKD. Quarante-huit pourcent des patients étaient des hommes dans le bras midostaurine et 41 % dans le bras placebo.

Les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont arrêté le traitement à l'étude avant le début du protocole de conditionnement de la greffe de CSH. Le taux global de greffe de CSH était de 59,4 % (214/360) chez les patients du bras midostaurine plus chimiothérapie standard versus 55,2 % (197/357) chez les patients du bras placebo plus chimiothérapie standard. Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi de la survie.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie globale (SG), évaluée à partir de la date de randomisation et jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause. L'analyse primaire a été conduite après un suivi minimal d'environ 3,5 ans après la randomisation du dernier patient. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG avec une réduction du risque de décès de 23 % avec midostaurine plus chimiothérapie standard comparativement au placebo plus chimiothérapie standard (voir Tableau 6 et Figure 1).

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, non censurée en cas de greffe de CSH



Patients à risque

Mois	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Midostaurine	360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Placebo	357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

Le critère clé d'évaluation secondaire était la survie sans événement (SSE ; un événement SSE étant défini comme la non-obtention d'une rémission complète (RC) dans les 60 jours suivant le début du traitement défini par le protocole, ou la rechute, ou le décès quelle qu'en soit la cause). Une amélioration statistiquement significative de la SSE a été mise en évidence dans le groupe midostaurine plus chimiothérapie standard comparativement au groupe placebo plus chimiothérapie standard (HR : 0,78 [IC à 95%, 0,66 à 0,93] p = 0,0024), et une SSE médiane de 8,2 mois et de 3,0 mois respectivement; voir Tableau 5.

Tableau 5 Efficacité de la midostaurine dans la LAM

Paramètre d'efficacité	Midostaurine n = 360	Placebo n = 357	HR* (IC 95 %)	Valeur p [‡]
Survie globale (SG)¹				
SG médiane en mois (IC 95 %)	74,7 (31,5-NE)	25,6 (18,6-42,9)	0,77 (0,63-0,95)	0,0078
Estimations de Kaplan-Meier à 5 ans (IC 95 %)	0,51 (0,45-0,56)	0,43 (0,38-0,49)		
Survie sans événement (SSE)²				
SSE médiane en mois, avec une RC dans les 60 jours suivant le début du traitement (IC 95 %)	8,2 (5,4-10, 7)	3,0 (1,9-5, 9)	0,78 (0,66-0,93)	0,0024
SSE médiane en mois, avec une RC à n'importe quel moment pendant l'induction (IC 95 %)	10,2 (8,1-13,9)	5,6 (2,9-6, 7)	0,73 (0,61-0,87)	0,0001
Survie sans maladie (SSM)				
SSM médiane en mois (IC 95 %)	26,7 (19,4-NE)	15,5 (11,3-23,5)	0,71 (0,55-0,92)	0,0051
Rémission complète (RC)				
dans les 60 jours suivant le début du traitement (%)	212 (58,9)	191(53,5)	NE	0,073 [§]
à n'importe quel moment pendant l'induction (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Incidence cumulée des rechutes (ICR)				
Médiane (IC à 95%)	NE (25,7-NE)	17,6 (12,7-46,3)	0,68 (0,52-0,89)	0,0023

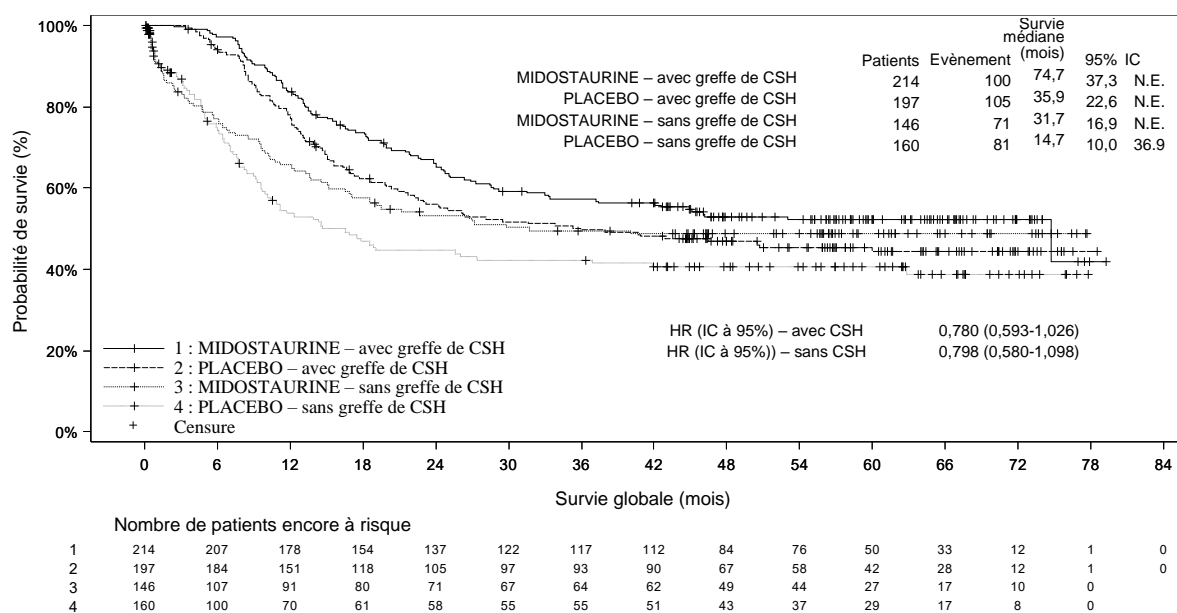
¹Critère principal d'évaluation. ²Critère clé d'évaluation secondaire ; NE : Non évalué
*Hazard ratio (HR) estimé en utilisant un modèle de régression de Cox stratifié en fonction du facteur de mutation FLT3 de randomisation.
[‡]Valeur p unilatérale calculée en utilisant le test du logrank stratifié en fonction du facteur de mutation FLT3 de randomisation.
[§]Non significatif

Une tendance en faveur de la midostaurine était observée pour le taux de RC au jour 60 dans le bras midostaurine (58,9 % versus 53,5 % ; p = 0,073), se maintenant lorsque l'on tenait compte de toutes les RC pendant l'induction (65,0 % versus 58,0 % ; p = 0,027). En outre, chez les patients ayant obtenu une rémission complète pendant l'induction, l'incidence cumulée des rechutes à 12 mois était de 26 % dans le bras midostaurine versus 41 % dans le bras placebo.

Les analyses de sensibilité de la SG et de la SSE en cas de censure au moment d'une greffe de CSH indiquaient également un bénéfice clinique de la midostaurine plus chimiothérapie standard comparativement au placebo.

Les résultats de SG avec ou sans greffe de CSH sont présentés dans la Figure 2. En ce qui concerne la SSE en considérant les rémissions complètes dans les 60 jours suivant le début du traitement ; le HR était de 0,602 (IC à 95 % : 0,372 ;0,974) pour les patients ayant reçu une greffe de CSH et de 0,827 [IC à 95 % :0,689 ;0,993]) en l'absence de greffe de CSH, ces résultats étant en faveur de la midostaurine.

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la LAM avec ou sans greffe de CSH



Une analyse de sous-groupe n'a pas permis de mettre en évidence un bénéfice de SG apparent pour les femmes, cependant, un bénéfice du traitement a été observé chez les femmes pour tous les critères secondaires d'efficacité (voir Tableau 6).

Tableau 6 Présentation de la SG, la SSE, des RC, de la SSM et de l'ICR en fonction du sexe chez les patients atteints de LAM

Critère	Global IC à 95 %	Hommes IC à 95 %	Femmes IC à 95 %
SG (HR)	0,774 (0,629-0,953)	0,533 (0,392-0,725)	1,007 (0,757-1,338)
SSE (RC induction) (HR)	0,728 (0,613-0,866)	0,660 (0,506-0,861)	0,825 (0,656-1,037)
RC induction (OR)	0,743* (0,550-1,005)	0,675* (0,425-1,072)	0,824* (0,552-1,230)
SSM (RC induction) (HR)	0,663 (0,516-0,853)	0,594 (0,408-0,865)	0,778 (0,554-1,093)
ICR (RC induction) (HR)	0,676 (0,515-0,888)	0,662 (0,436-1,006)	0,742 (0,516-1,069)

*L'odds ratio est calculé de la manière suivante (Absence de rémission complète sous traitement/ rémission complète sous traitement) / (Absence de rémission complète sous placebo/ rémission complète sous placebo)
HR = Hazard ratio ; OR = odds ratio

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de > 60 à 70 ans ont été évaluées dans le cadre d'une étude académique de phase II, à un seul bras, de la midostaurine en association à une chimiothérapie intensive d'induction et de consolidation avec greffe allogénique de CSH et en traitement d'entretien en monothérapie chez les patients présentant une LAM avec mutation FLT3-ITD. Sur la base de l'analyse finale, le taux de survie sans évènement à 2 ans (critère primaire) était de 34 % (IC à 95% : 27,44) et la médiane de la SG était de 22,7 mois chez les patients âgés de plus de 60 ans (128 patients sur 440).

MSA, MS-AHM et LM

L'efficacité de la midostaurine chez les patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM, collectivement désignées par le terme mastocytose systémique (MS) avancée, a été évaluée dans deux études multicentriques à un seul bras menées en ouvert (142 patients au total).

L'étude pivot était une étude de phase II multicentrique à un seul bras conduite chez 116 patients présentant une MS avancée (étude CPKC412D2201). La midostaurine était administrée par voie orale à la dose de 100 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité intolérable. Parmi les 116 patients recrutés, 89 ont été considérés comme éligibles pour l'évaluation de la réponse et ont constitué la population d'évaluation du critère principal d'efficacité. Parmi ceux-ci, 73 patients présentaient une MSA (57 avec une AHN), et 16 patients présentaient une MCL (6 avec une AHN). L'âge médian dans la population d'évaluation du critère principal d'efficacité était de 64 ans, avec approximativement la moitié des patients âgés de ≥ 65 ans. Environ un tiers (36 %) avaient reçu un précédent traitement antinéoplasique pour la MSA, la MS-AHM ou la LM. À l'inclusion dans la population d'évaluation du critère principal d'efficacité, 65 % des patients présentaient ≥ 1 symptôme mesurable de C-finding (thrombopénie, hypoalbuminémie, anémie, bilirubine totale élevée, anémie dépendante des transfusions, perte de poids, neutropénie, élévation des ALAT ou ASAT). La mutation KIT D816V a été détectée chez 82 % des patients.

Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse globale (TRG). Les taux de réponse étaient évalués sur la base des critères de Valent et Cheson modifiés et les réponses étaient confirmées par un comité de pilotage de l'étude. Les critères secondaires d'évaluation étaient notamment la durée de la réponse, le délai jusqu'à la réponse et la survie globale. Les réponses au traitement par midostaurine sont présentées dans le Tableau 7. L'activité était observée indépendamment du nombre de traitements antérieurs et de la présence ou de l'absence d'une AHN. Des réponses confirmées ont été observées à la fois chez les patients porteurs d'une mutation KIT D816V (ORR = 63%) et chez les patients non porteurs d'une mutation D816V ou de statut mutationnel indéterminé (ORR = 43,8%). Cependant, la médiane de survie pour les patients porteurs d'une mutation KIT D816V était plus longue, i.e. 33,9 mois (IC à 95 % : 20,7-42), que pour les patients non porteurs d'une mutation D816V ou de statut mutationnel indéterminé, i.e. 10 mois (IC à 95 % : 6,9-17,4). Quarante-six pour cent des patients présentaient une diminution de plus de 50 % des mastocytes dans la moelle osseuse et 58 % des patients avaient une diminution de plus de 50 % des taux de tryptase sérique. Le volume splénique avait diminué de ≥ 10 % chez 68,9 % des patients avec au moins 1 évaluation post-inclusion (26,7 % des patients présentaient une réduction ≥ 35 %, ce qui est corrélé avec une diminution de 50 % à la palpation).

Le délai médian jusqu'à la réponse était de 0,3 mois (compris entre 0,1 et 3,7 mois). La durée médiane de suivi était de 43 mois.

Tableau 7 Efficacité de la midostaurine dans la MSA, la MS-AHM et la LM : population d'évaluation du critère principal d'efficacité

	Tous N = 89	MSA N = 16	MS-AHM N = 57	LM N = 16
Critère principal d'évaluation				
Réponse globale, n (%) (IC 95 %)	53 (59,6) (48,6-69,8)	12 (75,0) (47,6-92,7)	33 (57,9) (44,1-70,9)	8 (50,0) (24,7-75,3)
Réponse majeure, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Réponse partielle, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Maladie stabilisée, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Maladie en progression, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Critères secondaires d'évaluation				
Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %)	18,6 (9,9-34,7)	36,8 (5,5- NE)	10,7 (7,4- 22,8)	NR (3,6-NE)
Survie globale médiane, mois (IC 95 %)	26,8 (17,6-34,7)	51,1 (28,7-NE)	20,7 (16,3-33,9)	9,4 (7,5-NE)
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (IC 95 %)	26,1 (14,6-39,2)	34,8 (1,7-76,2)	19,9 (8,6-34,5)	33,7 (12,3-56,8)

NE : Non évalué, NA : Non atteint

Les patients ayant reçu un traitement antinéoplasique non prévu au protocole ont été considérés en progression au moment de l'introduction du nouveau traitement.

Bien que l'étude ait été conçue pour être évaluée selon les critères de Valent et Cheson modifiés, en tant qu'analyse *post-hoc* exploratoire, l'efficacité a aussi été évaluée par le critère de 2013 de l'*International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM)*. La réponse à Rydapt a été déterminée en utilisant un algorithme de calcul appliqué sans arbitrage. Sur les 116 patients, 113 présentaient un symptôme de C-finding défini par le critère de réponse IWG (excluant les ascites reconnues comme signe C). Toutes les réponses ont été prises en compte et exigées lors de la confirmation à 12 semaines (voir Tableau 8).

Table 8 Efficacité de la midostaurine dans la MSA, la MS-AHM et la LM évaluée par le critère IWG-MRT-ECNM en utilisant une approche algorithmique

	Tous les patients évalués	MSA	MS-AHM	LM	Sous-type inconnu
	N = 113	N = 15	N = 72	N = 21	N = 5
Taux de survie globale, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(IC à 95 %)	(20,2-37,6)	(32,3-83,7)	12,2-32,0)	(14,6-57,0)	(0,5-71,6)
Meilleure réponse globale, n (%)					
Rémission complète	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Rémission partielle	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Amélioration clinique	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Durée de réponse*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
médiane (IC à 95 %)	NE (27,0-NE)	36,8 (10,3-36,8)	NE (17,3-NE)	NE (4,1-NE)	NE
Survie globale					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
médiane (IC à 95 %)	29,9 (20,3-42,0)	51,1 (34,7-NE)	22,1 (16,8-32,2)	22,6 (8,3-NE)	NE

*Toutes les réponses ont dû être confirmées à 12 semaines

L'analyse exclue les ascites reconnues comme un signe C

Les patients ayant reçu une thérapie anti-néoplasique hors de l'étude ont été considérés comme en progression à la date de leur nouveau traitement.

L'étude support était une étude de phase II multicentrique à un seul bras menée en ouvert chez 26 patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM (CPKC412A2213). La midostaurine était administrée par voie orale à la dose de 100 mg deux fois par jour, pendant des cycles de 28 jours. L'absence de réponse majeure (RM) ou de réponse partielle (RP) à la fin du second cycle nécessitait un arrêt du traitement à l'étude. Vingt (76,9 %) patients avaient une MSA (17 [85 %] avec une AHN) et 6 patients (23,1 %) avaient une MCL (2 [33,3 %] avec une AHN). L'âge médian était de 64,5 ans, avec la moitié des patients âgés de ≥ 65 ans. À l'inclusion, 88,5 % avaient >1 symptôme de C-finding de la maladie et 69,2 % avaient reçu au moins un précédent traitement antinéoplasique.

Le critère principal d'évaluation était le TRG évalué par les critères de Valent pendant les 2 premiers cycles de traitement. Dix-neuf patients (73,1 % ; IC 95 % = [52,2, 88,4]) présentaient une réponse pendant les deux premiers cycles de traitement (13 RM ; 6 RP). La durée médiane du suivi était de 73 mois, et la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte. La médiane de survie globale était de 40,0 mois (les patients n'étaient suivis que pendant un an pour la survie après l'arrêt du traitement).

Population pédiatrique

Dans une étude de phase II, la midostaurine a été étudiée en association avec une chimiothérapie chez des patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués présentant une LAM avec mutation FLT3. Parmi les trois patients atteints de LAM avec mutation FLT3 inclus dans l'étude, deux patients (10 et 14 ans) ont présenté des toxicités limitant la dose (TLD) après le deuxième cycle d'induction avec la midostaurine (à 30 mg/m² deux fois par jour) en association avec une chimiothérapie (composée de la cytarabine 2 g/m²/jour, jours 1 à 5; de la fludarabine 30 mg/m²/jour, jours 1 à 5 et de l'idarubicine 12 mg/m²/jour, jours 2, 4 et 6). Les deux patients ont présenté des reconstitutions hématologiques nettement retardées (c'est-à-dire une thrombopénie prolongée de grade 4 pendant 44 jours chez le premier patient et 51 jours chez le deuxième patient et une neutropénie de grade 4 pendant 46 jours chez le deuxième patient). Au cours du premier cycle d'induction, les deux patients ont reçu de la midostaurine en association avec la cytarabine, l'étoposide et l'idarubicine.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rydapt dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de la mastocytose maligne et de la leucémie à mastocytes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rydapt dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La midostaurine est peu soluble et a une bonne absorption. Deux de ses métabolites (CGP52421 et CGP62221) ont démontré des activités pharmacologiques. Après une administration à doses multiples, la midostaurine et le CGP62221 présentaient des profils pharmacocinétiques temps-dépendants, avec une augmentation initiale observée durant la première semaine suivie d'une diminution des concentrations jusqu'à atteindre un état d'équilibre au jour 28. Les concentrations du CGP52421 ne diminuaient pas de manière aussi significative que celles de la midostaurine et du CGP62221.

Absorption

La biodisponibilité absolue de la midostaurine après une administration orale n'est pas connue.

Chez l'homme, l'absorption de la midostaurine marquée était rapide après l'administration orale, avec un T_{max} de radioactivité totale observée entre 1 et 3 heures post-administration. L'analyse de pharmacocinétique de population indiquait que l'absorption chez les patients est plus faible que si elle était proportionnelle aux doses >50 mg deux fois par jour.

Chez les sujets sains, après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg de midostaurine avec de la nourriture, l'ASC de la midostaurine était augmentée à 20800 ng*h/ml et la C_{max} était diminuée à 963 ng/ml (voir rubrique 4.5). De façon similaire, pour le CGP52421 et le CGP62221 les ASC ont été augmentées à 19000 et 29200 ng*h/ml et les C_{max} ont été diminuées à 172 et 455 ng/ml, respectivement. Le temps pour atteindre le pic de concentration a également été retardé en présence d'un repas riche en matières grasses. Le T_{max} a été retardé pour toutes les entités, le T_{max} médian de la midostaurine était de 3 h, et pour CGP52421 et CGP62221 le T_{max} a été retardé à 6 et 7 heures respectivement.

Dans les études cliniques, l'efficacité et la tolérance de Rydapt ont été évaluées après administration avec un repas léger. Après l'administration par d'une dose orale unique de 100 mg de midostaurine après un repas chez des patients atteints de MSA, de MS-AHM et de LM, l' ASC_{inf} , la C_{max} et le T_{max} de la midostaurine étaient respectivement de 49600 ng*h/ml, de 2940 ng/ml et de 3 h. Pour le CGP52421, l' ASC_{0-12h} et la C_{max} étaient respectivement de 2770 ng*h/ml et de 299 ng/ml. L' ASC_{0-12h} et la C_{max} pour le CGP62221 étaient respectivement de 8700 ng*h/ml et de 931 ng/ml. Après l'administration de doses orales multiples de 100 mg de midostaurine deux fois par jour, la $C_{min,ss}$ de la midostaurine plasmatique dans la population de patients atteints de LAM et dans la population de patients atteints de MSA, de MS-AHM et de LM étaient respectivement de 919 et de 1060 ng/ml. La $C_{min,ss}$ du CGP62221 dans la population de patients atteints de LAM et dans la population de patients atteints de MSA, de MS-AHM et de LM étaient respectivement de 1610 ng/ml et de 2020 ng/ml. La $C_{min,ss}$ du CGP52421 dans la population de patients atteints de LAM et dans la population de patients atteints de MSA, de MS-AHM et de LM étaient respectivement de 8630 ng/ml et de 2860 ng/ml.

Distribution

La midostaurine présente une distribution tissulaire de moyenne géométrique 95,2 l (Vz/F). La midostaurine et ses métabolites sont distribués essentiellement dans le plasma plutôt que dans les globules rouges. Les données *in vitro* ont montré que la midostaurine est liée à plus de 98 % aux protéines plasmatiques, comme l'albumine, l' α -1-glycoprotéine acide (AGP) et la lipoprotéine.

Biotransformation

La midostaurine est métabolisée par le CYP3A4, essentiellement par des voies oxydatives. Les composants plasmatiques principaux incluaient la midostaurine et deux métabolites actifs majeurs, le CGP62221 (par O-déméthylation) et le CGP52421 (par hydroxylation), représentant respectivement $27,7 \pm 2,7$ % et $38,0 \pm 6,6$ % de l'exposition plasmatique totale 96 heures après l'administration d'une dose unique de 50 mg de midostaurine.

Élimination

Les demi-vies terminales médianes de la midostaurine, du CGP62221 et du CGP52421 dans le plasma sont d'environ 20,9, 32,3 et 471 heures. La clairance plasmatique apparente moyenne (CL/F) était de 2,4-3,1 l/h chez les sujets sains. Chez les patients atteints de LAM et de MSA, de MS-AHM et de LM, les estimations de pharmacocinétique de population pour la clairance de la midostaurine à l'état d'équilibre étaient respectivement de 5,9 l/h et 4,4 l/h. Les résultats de l'étude du bilan de masse chez l'Homme ont indiqué que l'excrétion fécale est la principale voie d'excrétion (78 % de la dose), et principalement sous forme de métabolites (73 % de la dose), tandis que la midostaurine sous forme non modifiée représente 3 % de la dose. Seulement 4 % de la dose sont retrouvés dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité

De manière générale, la midostaurine et ses métabolites ne présentaient pas de déviation majeure par rapport à la dose-proportionnalité après une dose unique comprise entre 25 mg et 100 mg. Toutefois, il a été observé une augmentation proportionnellement inférieure de l'exposition après l'administration de multiples doses comprises entre 50 mg et 225 mg par jour.

Après l'administration de multiples doses orales, la midostaurine présentait un profil pharmacocinétique temps-dépendant, avec une augmentation de la concentration plasmatique initiale pendant la première semaine (pic C_{min}) suivie d'une baisse avec le temps jusqu'à un état d'équilibre après environ 28 jours (diminution d'un facteur 2,5). Le mécanisme exact de diminution de la concentration de midostaurine n'est pas clair, mais il est probable qu'elle soit due à l'auto-induction de la midostaurine et de ses deux métabolites CGP52421 et CPG62221 sur le CYP3A4. Le profil pharmacocinétique du métabolite CGP62221 présentait une tendance similaire. Toutefois, les concentrations de CGP52421 présentaient une augmentation d'un facteur allant jusqu'à 2,5 pour la MSA, la MS-AHM et la LM et 9 pour la LAM comparativement à la midostaurine après un mois de traitement.

Évaluation *in vitro* du potentiel d'interactions médicamenteuses

D'après les données *in vitro*, la midostaurine et ses métabolites actifs, le CGP52421 et le CGP62221, sont considérés comme des inhibiteurs des CYP1A2 et CYP2E1 et des inducteurs des CYP2B6 (induction médiée par le CAR) et CYP1A2 (induction médiée par le AhR).

Les essais *in vitro* montrent que la midostaurine, le CGP52421 et le CGP62221 peuvent potentiellement inhiber la BCRP et la BSEP. Des simulations utilisant des modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPk) ont prédit que la midostaurine administrée à la dose de 50 mg ou 100 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre n'est pas susceptible d'entraîner une inhibition cliniquement pertinente de l'OATP1B.

Populations particulières

Population âgée

D'après des analyses de pharmacocinétique de population, aucun impact significatif de l'âge sur la pharmacocinétique de la midostaurine et de ses deux métabolites actifs n'a été identifié chez les patients âgés de 65 à 85 ans. Chez les patients adultes présentant une MSA, une MS-AHM, une LM ou une LAM, aucun ajustement de la dose de midostaurine n'est requis en fonction de l'âge.

Population pédiatrique

L'utilisation de Rydapt n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.2). Les caractéristiques pharmacocinétiques de la midostaurine chez les patients pédiatriques ont été explorées dans une étude de phase I en monothérapie avec escalade de dose menée chez 22 patients (12 patients âgés de 0-2 ans et 10 patients âgés de 10-17 ans) présentant une LAM ou une LAL avec réarrangement du gène MLL, en utilisant une approche de pharmacocinétique de population. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la midostaurine étaient plus faibles que si elles étaient proportionnelles aux doses de 30 mg/m² et 60 mg/m² après une dose unique ou répétée. En raison de données pharmacocinétiques limitées chez les patients pédiatriques, aucune comparaison avec les propriétés pharmacocinétiques de la midostaurine chez l'adulte ne peut être donnée.

Sexe

D'après les analyses de modèles pharmacocinétiques de population portant sur l'effet du sexe sur la clairance de la midostaurine et de ses métabolites actifs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée et les changements anticipés de l'exposition (<20 %) n'étaient pas jugés cliniquement pertinents. Aucun ajustement de la dose de midostaurine n'est requis en fonction du sexe.

Race/ethnicité

Il n'existe pas de différence de profil pharmacocinétique entre les sujets caucasiens et noirs. D'après une étude de phase 1 menée chez des volontaires sains japonais, les profils pharmacocinétiques de la midostaurine et de ses métabolites (CGP62221 et CGP52421) sont similaires à ceux observés dans d'autres études pharmacocinétiques menées chez des caucasiens et des noirs. Aucun ajustement de la dose de midostaurine n'est requis en fonction de l'ethnicité.

Insuffisance hépatique

Une étude dédiée à l'insuffisance hépatique a évalué l'exposition systémique à la midostaurine après une administration orale de 50 mg deux fois par jour pendant 6 jours et d'une dose unique de 50 mg le jour 7 chez des sujets ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée à l'inclusion (Child-Pugh Classe A ou B, respectivement) et après une administration d'une dose unique de 50 mg chez des sujets ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) en comparaison à des sujets témoins avec une fonction hépatique normale. Dans tous les groupes, la concentration maximale de midostaurine était atteinte entre 2 et 3 heures après l'administration d'une dose unique ou répétée. Au jour 1, l' ASC_{0-12} et le C_{max} étaient respectivement de 8130 ng*h/ml et 1206 ng/ml chez les sujets sains. L' ASC_{0-12} diminuait de 39 % et 36 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement. Au jour 7, l' ASC_{trough} (exposition sous la courbe du C_{trough} du jour 1 au jour 7) était de 5410 ng*h/ml chez les sujets sains et diminuait de 35 % et 20 % chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement. L' ASC_{tau} a diminué respectivement de 28% et de 20% au jour 7. Enfin, les données à long terme des patients ont été analysées en utilisant une approche de pharmacocinétique de population. Aucun impact d'une insuffisance hépatique n'a été identifié chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM, de LM ou de LAM.

Les moyennes géométriques de la C_{max} et de l' ASC_{inf} de la midostaurine chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère étaient plus faibles comparées à celles du groupe témoin (C_{max} : 1360 ng/ml, ASC_{inf} : 30100 ng*h/ml). La C_{max} et l' ASC_{inf} de la midostaurine ont diminué en moyenne respectivement de 78 % et 59 % chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère.

Globalement, il n'y avait pas d'augmentation de l'exposition (ASC) à la midostaurine plasmatique et ses métabolites actifs (CGP62221 et CGP5242) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée au début du traitement. L'exposition à la midostaurine et à son métabolite actif CGP62221 est nettement plus faible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère que chez les patients avec une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2). Cependant, il n'y a pas suffisamment de données d'efficacité chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère pour montrer qu'un ajustement de dose est requis.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale est une voie mineure d'élimination de la midostaurine. Aucune étude dédiée à l'insuffisance rénale n'a été conduite avec la midostaurine. Les analyses pharmacocinétiques de population ont été conduites en utilisant les données obtenues dans les études cliniques sur les patients atteints de LAM (n = 180) et de MSA, MS-AHM ou de LM (n = 141). Sur les 321 patients inclus, 177 présentaient une insuffisance rénale préexistante légère (n = 113), modérée (n = 60) ou sévère (n = 4) ($15 \text{ ml/min} \leq \text{clairance de la créatinine [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). 144 patients présentaient une fonction rénale normale ($\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$) à l'inclusion. Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, la clairance de la midostaurine n'a pas été significativement modifiée par l'insuffisance rénale et par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

5.3 Données de sécurité préclinique

En raison d'une toxicité limitant la dose, les niveaux d'exposition thérapeutiques cliniques n'ont pas pu être atteints chez l'animal. Tous les résultats obtenus chez l'animal décrits ci-dessous ont été observés à une exposition à la midostaurine significativement inférieure aux niveaux thérapeutiques.

Pharmacologie de sécurité et toxicité à dose unique/répétée

Les études de pharmacologie de sécurité indiquent que la midostaurine n'interfère probablement pas avec les fonctions vitales du système nerveux central. *In vitro*, la midostaurine n'a pas inhibé l'activité du canal hERG jusqu'à la limite de solubilité de 12 µM. Les deux principaux métabolites chez l'homme, le GGP52421 et le CGP62221 (également testés à la limite de solubilité), ont inhibé le courant hERG avec des marges de sécurité modérées. Au cours des études en doses répétées chez le chien, une diminution de la fréquence cardiaque, une prolongation de l'intervalle P-Q, et des blocs auriculo-ventriculaires sporadiques ont été observés chez des animaux individuels.

Lors des études en doses répétées, les organes cibles pour la toxicité ont été le tractus gastro-intestinal (vomissements chez les chiens et les singes, diarrhées et altération de la muqueuse), les testicules (diminution de la spermatogenèse), la moelle osseuse (hypocellularité) et les organes lymphoïdes (déplétion/atrophie). L'effet sur la moelle osseuse et les organes lymphoïdes a été accompagné de changements hématologiques, à savoir une diminution des globules blancs, des lymphocytes et des paramètres érythrocytaires. Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) a toujours été observée chez les rats, les chiens et les singes dans les études à long terme d'une durée ≥3 mois, sans corrélations histopathologiques.

Reprotoxicité

Lors des études de fertilité chez le rat, la midostaurine a été associée à une réduction de la fertilité, une dégénérescence et une atrophie testiculaires, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, une oligospermie / une aspermie, une augmentation des résorptions, une diminution du taux de grossesse et du nombre d'implantations et d'embryons vivants.

Lors des études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, une augmentation du nombre de résorptions tardives, une réduction du poids fœtal et de l'ossification squelettique ont été observées.

Lors d'une étude sur le développement pré- et post-natal, une dystocie maternelle et une réduction de la taille des portées, un poids corporel plus faible des petits, une accélération de l'ouverture complète des yeux et un retard du développement de la réponse de sursaut au bruit ont été observés.

Études sur des animaux juvéniles

Lors d'une étude de toxicité sur des rats juvéniles, la midostaurine a été administrée entre le 7^{ème} et le 70^{ème} jour post-partum. Une réduction du poids corporel, une hémorragie et une infiltration de cellules mixtes dans les poumons, ainsi qu'une érythrocytose/érythrophagocytose dans les ganglions lymphatiques mésentériques, ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur le développement physique, les fonctions sensorielles ou les fonctions comportementales. L'indice d'accouplement, l'indice de fertilité et le taux de conception ont été réduits aux doses de 0, 5 et 15 mg/kg/jour, mais pas à la dose de 2 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* couvrant les critères d'évaluation de génotoxicité importants n'ont montré aucun signe d'activité mutagène ou clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

Évaluation du risque environnemental

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que la midostaurine est potentiellement persistante, a un potentiel de bioaccumulation et est potentiellement toxique pour l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule

Hydroxystéarate de macroglycérol
Macrogol
Éthanol anhydre
Mono-di-triglycérides d'huile de maïs
Tocophérol, tout rac-alpha

Enveloppe de la capsule

Gélatine
Glycérol
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Eau purifiée

Encre d'impression

Carmin (E120)
Hypromellose
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PA/Al/PVC-Al. Une plaquette contient 4 capsules molles.

Conditionnement contenant 56 (2 boîtes de 28) ou 112 (4 boîtes de 28) capsules molles.

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 MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1218/001-002

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

Date de première autorisation : 18 septembre 2017

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.