

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dacogen 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de décitabine.

Après reconstitution dans 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml de solution à diluer contient 5 mg de décitabine.

Excipients à effet notoire : Chaque flacon contient 0,29 mmol de sodium (E524).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour perfusion).

Poudre lyophilisée blanche à presque blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dacogen est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, *de novo* ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'administration de Dacogen doit être instaurée sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments chimiothérapeutiques.

Posologie

Lors d'un cycle de traitement, Dacogen est administré à la dose de 20 mg/m² de surface corporelle par perfusion intraveineuse d'1 heure répétée quotidiennement pendant 5 jours consécutifs (c'est-à-dire, un total de 5 doses par cycle de traitement). La dose quotidienne totale ne doit pas excéder 20 mg/m² et la dose totale par cycle de traitement ne doit pas excéder 100 mg/m². En cas d'oubli d'une dose, le traitement devra être repris dès que possible. Le cycle doit être répété toutes les 4 semaines en fonction de la réponse clinique du patient et de la toxicité observée. Il est recommandé que les patients soient traités par un minimum de 4 cycles ; toutefois, l'obtention d'une rémission complète ou partielle peut prendre plus de 4 cycles. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le patient montre une réponse, un bénéfice ou présente une maladie stable, c'est-à-dire sans progression manifeste.

Si après 4 cycles, les valeurs hématologiques du patient (telles que numération plaquettaires ou numération des polynucléaires neutrophiles), ne sont pas revenues aux valeurs avant traitement ou si la maladie progresse (augmentation du nombre de blastes périphériques ou augmentation du nombre de blastes dans la moelle osseuse), le patient peut être considéré comme étant non-répondeur et d'autres options thérapeutiques alternatives à Dacogen devront être envisagées.

Une prémédication pour prévenir les nausées et les vomissements n'est pas recommandée de manière systématique mais peut être administrée si besoin.

Prise en charge de la myélosuppression et des complications associées

La myélosuppression et les événements indésirables liés à la myélosuppression (thrombopénie, anémie, neutropénie, et neutropénie fébrile) sont fréquents chez les patients atteints de LAM, traités ou non. Les complications de la myélosuppression incluent infections et saignements. Le médecin traitant pourra décider de retarder le traitement si le patient présente des complications liées à une myélosuppression, telles que celles décrites ci-après :

- Neutropénie fébrile (température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et numération des polynucléaires neutrophiles $< 1000/\mu\text{L}$)
- Infection virale, bactérienne ou fongique active (c'est-à-dire, nécessitant des anti-infectieux intraveineux ou un traitement symptomatique important)
- Hémorragie (gastro-intestinale, génito-urinaire, pulmonaire avec un nombre de plaquettes $< 25\ 000/\mu\text{L}$ ou toute hémorragie du système nerveux central)

Le traitement par Dacogen pourra être repris une fois que ces affections se seront améliorées ou auront été stabilisées par un traitement adéquat (traitement anti-infectieux, transfusions, ou facteurs de croissance).

Dans les études cliniques, approximativement un tiers des patients ayant reçu Dacogen ont nécessité un report de dose. Une diminution de la dose n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

Dacogen ne doit pas être utilisé chez les enfants atteints de LAM âgés de moins de 18 ans, car son efficacité n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez les patients insuffisants hépatiques. Le besoin d'une adaptation de la dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été évalué. Si la fonction hépatique s'aggrave, les patients devront être étroitement surveillés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été conduite chez les patients insuffisants rénaux. Le besoin d'une adaptation de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été évalué (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Dacogen est administré par perfusion intraveineuse. Un cathéter veineux central n'est pas requis. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la décitabine ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

La myélosuppression et ses complications, incluant infections et saignements, survenant chez les patients atteints de LAM peuvent être exacerbées par le traitement par Dacogen. Par conséquent, les patients présentent un risque accru d'infections sévères (infection d'origine bactérienne, fongique ou virale), avec une évolution potentiellement fatale (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour tout signe et symptôme d'infection et être traités rapidement.

Dans les études cliniques, la majorité des patients avait une myélosuppression de Grade 3/4 à l'inclusion. Chez les patients avec des anomalies de Grade 2 à l'inclusion, une aggravation de la

myélosuppression a été observée chez la plupart des patients et plus fréquemment que chez les patients ayant des anomalies de Grade 1 ou 0 à l'inclusion.

La myélosuppression provoquée par Dacogen est réversible. Une numération de la formule sanguine et des plaquettes doit être régulièrement effectuée, en fonction de l'état clinique et avant chaque cycle de traitement. En présence d'une myélosuppression ou de ses complications, le traitement par Dacogen pourra être interrompu et/ou des mesures symptomatiques mises en place (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de pneumopathie interstitielle (PI) (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans signe d'étiologie infectieuse ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine. Une évaluation attentive des patients présentant une apparition aigue ou une dégradation inexplicable des symptômes pulmonaires doit être effectuée afin d'exclure une PI. Si la PI est confirmée, un traitement approprié doit être initié (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

L'utilisation chez les patients insuffisants hépatiques n'a pas été établie. La prudence est recommandée lors de l'administration de Dacogen à des patients ayant une insuffisance hépatique et à des patients développant des signes ou symptômes d'insuffisance hépatique. Un examen de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement et avant chaque cycle de traitement, et si besoin selon la clinique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère n'a pas été étudiée. La prudence est recommandée lors de l'administration de Dacogen à des patients ayant une insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine [ClCr] < 30 ml/min). Un examen de la fonction rénale doit être réalisé avant l'initiation du traitement et avant chaque cycle de traitement, et si besoin selon la clinique (voir rubrique 4.2).

Maladie cardiaque

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie cardiaque cliniquement instable ont été exclus des essais cliniques et par conséquent, la sécurité et l'efficacité de Dacogen chez ces patients n'ont pas été établies. Des cas de cardiomyopathie avec décompensation cardiaque, parfois réversible après l'arrêt du traitement, une réduction de la dose ou un traitement correctif, ont été signalés après la commercialisation. Les patients, en particulier ceux ayant des antécédents de maladie cardiaque, doivent faire l'objet d'un suivi afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque.

Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés chez des patients recevant de la décitabine. Le syndrome de différenciation peut être mortel (voir rubrique 4.8). Un traitement par des corticostéroïdes IV à forte dose et une surveillance hémodynamique doivent être envisagés dès l'apparition des premiers symptômes ou signes évocateurs d'un syndrome de différenciation. L'arrêt temporaire de Dacogen doit être envisagé jusqu'à disparition des symptômes et, s'il est repris, la prudence est recommandée.

Excipients

Ce médicament contient 0,5 mmol de potassium par flacon. Après reconstitution et dilution de la solution pour perfusion intraveineuse, ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, soit quasiment pas de potassium.

Ce médicament contient 0,29 mmol (6,67 mg) de sodium par flacon. Après reconstitution et dilution de la solution pour perfusion intraveineuse, ce médicament contient (en fonction du liquide de perfusion utilisé pour la dilution) entre 13,8 mg et 138 mg (0,6 et 6 mmol) de sodium par dose, ce qui représente 0,7 à 7 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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

Aucune étude formelle d'interaction clinique médicamenteuse n'a été réalisée avec la décitabine.

Il existe une interaction médicamenteuse potentielle avec d'autres agents également activés par phosphorylation séquentielle (via les activités de phosphokinases intracellulaires) et/ou métabolisés par les enzymes impliquées dans l'inactivation de la décitabine (telles que la cytidine désaminase). Par conséquent, la prudence est recommandée si ces substances actives sont associées à la décitabine.

Impact des médicaments co-administrés sur la décitabine

Des interactions métaboliques liées au cytochrome (CYP) 450 ne sont pas attendues car le métabolisme de la décitabine n'est pas médié par ce système mais par une désamination oxydative.

Impact de la décitabine sur les médicaments co-administrés

En raison de sa faible liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques (< 1%), il est peu probable que la décitabine déplace les médicaments co-administrés de leur liaison aux protéines plasmatiques. La décitabine s'est montrée être *in vitro* un faible inhibiteur du transport par la P-gp ; par conséquent, il n'est pas non plus attendu que la décitabine affecte le transport par la P-gp des médicaments co-administrés (voir rubrique 5.2).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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

En raison du potentiel effet génotoxique (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et éviter de devenir enceinte lorsqu'elles sont traitées par Dacogen et pendant 6 mois après arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et ne doivent pas concevoir d'enfant lors du traitement par Dacogen, et dans les 3 mois suivant la fin du traitement (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de la décitabine avec les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudiée.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Dacogen chez les femmes enceintes. Des études ont mis en évidence que la décitabine est tératogène chez les rats et les souris (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme est inconnu. Sur la base des résultats des études animales et de son mécanisme d'action, Dacogen ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Un test de grossesse doit être réalisé chez toutes les femmes en âge de procréer avant d'initier le traitement. Si Dacogen est utilisé pendant la grossesse, ou si une patiente devient enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, la patiente devra être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si la décitabine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Dacogen est contre-indiqué pendant l'allaitement ; par conséquent, si un traitement par ce médicament est requis, l'allaitement devra être interrompu (voir rubrique 4.3).

Fécondité

Aucune donnée chez l'Homme concernant l'effet de la décitabine sur la fécondité n'est disponible. Dans les études non cliniques chez l'animal, la décitabine altère la fécondité des mâles et est mutagène. En raison d'une possible infertilité comme conséquence d'un traitement par Dacogen, les hommes doivent se renseigner sur la conservation de leur sperme et les femmes en âge de procréer doivent se renseigner sur la cryoconservation de leurs ovocytes avant toute initiation du traitement.

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

Dacogen a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'ils peuvent avoir des effets indésirables tels qu'une anémie

pendant le traitement. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 35\%$) rapportés sont : pyrexie, anémie et thrombopénie.

Les effets indésirables de Grade 3/4 les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont inclus : pneumonie, thrombopénie, neutropénie, neutropénie fébrile et anémie.

Dans les études cliniques, 30% des patients traités par Dacogen et 25% des patients traités dans le bras comparateur ont eu des effets indésirables avec une issue fatale pendant le traitement ou dans les 30 jours après la dernière dose de médicament expérimental.

Dans le bras Dacogen, il y avait une plus grande incidence d'arrêt de traitement lié à des effets indésirables chez les femmes que chez les hommes (43% versus 32%).

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez 293 patients atteints de LAM traités par Dacogen sont résumés dans le Tableau 1. Le tableau ci-après reflète les données issues des études cliniques conduites dans les LAM et de l'expérience après commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables identifiés avec Dacogen

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence (tous grades)	Effet indésirable	Fréquence	
			Tous grades ^a (%)	Grades 3-4 ^a (%)
Infections et infestations	Très fréquent	pneumonie*	24	20
		infection des voies urinaires*	15	7
		toutes autres infections (virale, bactérienne, fongique)*, b, c, d	63	39
	Fréquent	choc septique*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinusite	3	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Indéterminée	syndrome de différenciation	Indéterminée	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	neutropénie fébrile*	34	32
		neutropénie*	32	30
		thrombopénie*, e	41	38
		anémie	38	31
		leucopénie	20	18
	Peu fréquent	pancytopénie*	< 1	< 1
Affections du système immunitaire	Fréquent	hypersensibilité incluant réaction anaphylactique ^f	1	< 1

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	hyperglycémie	13	3
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalée	16	1
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie	< 1	< 1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	epistaxis	14	2
	Indéterminée	Pneumopathie interstitielle	Indéterminée	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	diarrhées	31	2
		vomissements	18	1
		nausées	33	< 1
	Fréquent	stomatite	7	1
Affections hépatobiliaires	Indéterminée	entérocolite, incluant colite neutropénique et inflammation du caecum*	Indéterminée	Indéterminée
	Très fréquent	fonction hépatique anormale	11	3
	Fréquent	hyperbilirubinémie ^g	5	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)	< 1	NA
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	pyrexie	48	9

^a Grades les plus sévères selon la classification "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events".

^b Excluant pneumonie, infection des voies urinaires, sepsis, choc septique et sinusite.

^c Les « autres infections » les plus fréquemment rapportées dans l'étude DACO-016 étaient : herpès buccal, candidose orale, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, cellulite, bronchite, rhinopharyngite.

^d Incluant entérocolite infectieuse

^e Incluant hémorragie associée à une thrombopénie, y compris des cas d'issue fatale.

^f Incluant les « preferred terms » hypersensibilité, hypersensibilité au médicament, réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactoïde.

^g Dans les études cliniques conduites dans les LAM et dans les syndromes myélodysplasiques (SMD),

l'hyperbilirubinémie a été rapportée à une fréquence de 11% pour tous les grades et de 2% pour les grades 3-4.

* Inclut les événements avec une issue fatale.

NA = Non applicable

Description d'effets indésirables particuliers

Effets indésirables hématologiques

Les effets indésirables hématologiques les plus fréquemment rapportés associés à un traitement par Dacogen ont inclus : neutropénie fébrile, thrombopénie, neutropénie, anémie et leucopénie.

Des effets indésirables graves liés à un saignement, dont certains ont conduit à un décès, tels qu'hémorragie du système nerveux central (SNC) (2%) et hémorragie gastro-intestinale (GI) (2%), dans un contexte de thrombopénie sévère, ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine.

Les effets indésirables hématologiques doivent être pris en charge par une surveillance systématique de la numération de la formule sanguine et une administration précoce de traitements symptomatiques au besoin. Les traitements symptomatiques incluent, administration d'antibiotiques prophylactiques et/ou de facteurs de croissance (par ex. G-CSF) pour une neutropénie et des transfusions pour une anémie ou une thrombopénie conformément aux recommandations institutionnelles. Pour les situations où l'administration de la décitabine doit être retardée, voir rubrique 4.2.

Effets indésirables de type infections et infestations

Des effets indésirables graves liés à une infection, d'évolution potentiellement fatale, tels que choc septique, sepsis, pneumonie et autres infections (virale, bactérienne et fongique) ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine.

Affections gastro-intestinales

Des cas d'entérocolite, incluant colite neutropénique et inflammation du caecum, ont été rapportés pendant le traitement par la décitabine. L'entérocolite peut conduire à des complications septiques et peut être associée à une issue fatale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de pneumopathie interstitielle (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans signe d'étiologie infectieuse ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine.

Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés chez des patients recevant de la décitabine. Le syndrome de différenciation peut être mortel et les symptômes et les observations cliniques incluent une détresse respiratoire, des infiltrats pulmonaires, de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème pulmonaire, un œdème périphérique, une prise de poids rapide, des épanchements pleuraux, des épanchements péricardiques, une hypotension et un dysfonctionnement rénal. Le syndrome de différenciation peut se produire avec ou sans leucocytose concomitante. Un syndrome de fuite capillaire et une coagulopathie peuvent également se produire (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques s'appuie sur les données limitées de sécurité issues d'une étude de phase I/II visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de Dacogen chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 14 ans) atteints de LAM en rechute ou réfractaire (n = 17) (voir rubrique 5.1). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé dans cette étude pédiatrique.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'expérience réelle d'un surdosage chez l'Homme ni d'antidote spécifique. Cependant, les données des premières études cliniques publiées dans la littérature, à des doses plus de 20 fois supérieures à la dose thérapeutique actuelle, ont rapporté une myélosuppression augmentée, incluant neutropénie et thrombopénie prolongées. Il est probable que la toxicité se manifeste par des exacerbations des effets indésirables, principalement de la myélosuppression. Le traitement du surdosage doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de la pyrimidine; Code ATC : L01BC08

Mécanisme d'action

La décitabine (5-aza-2'-désoxycytidine) est un analogue du désoxy nucléotide cytidine qui, à faibles doses, inhibe sélectivement les méthyltransférases de l'ADN, entraînant une hypométhylation du promoteur du gène qui peut résulter en une réactivation des gènes suppresseurs de tumeur, une induction de la différentiation cellulaire ou une sénescence cellulaire suivie d'une mort cellulaire programmée.

Expérience clinique

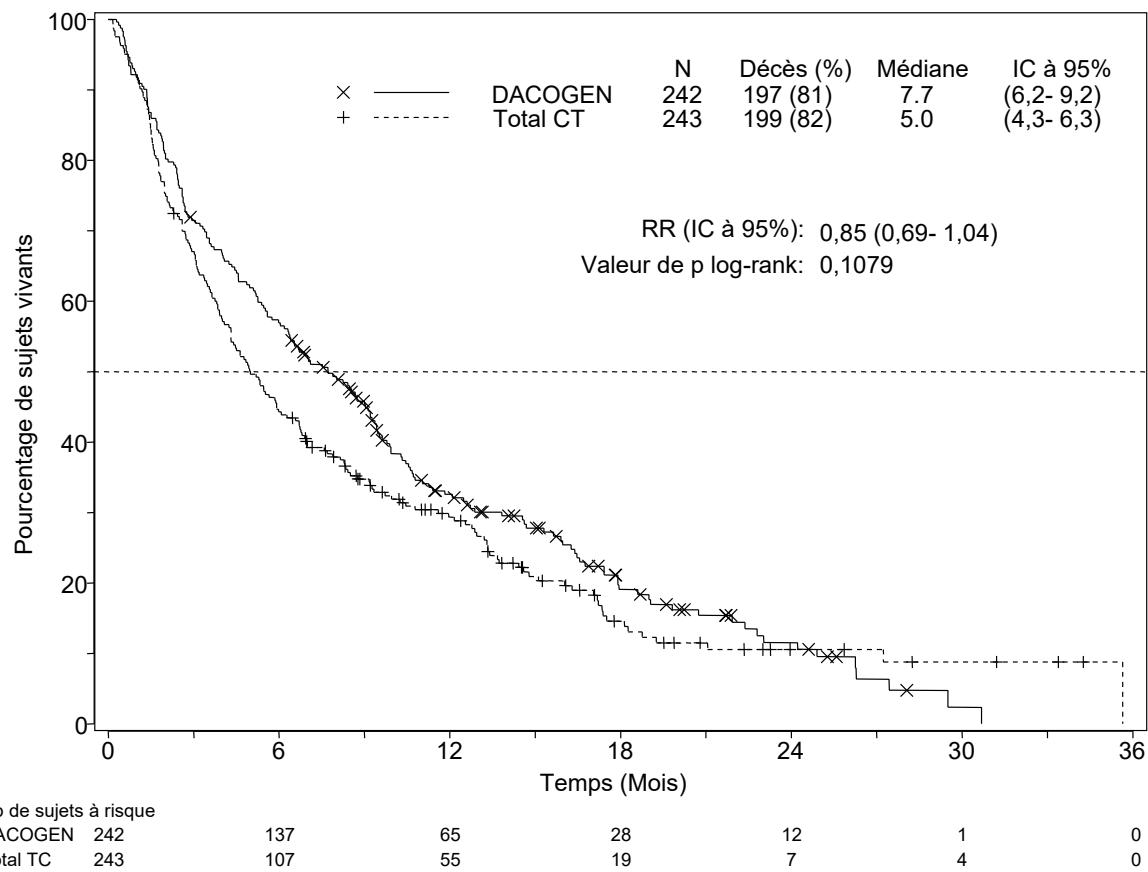
L'utilisation de Dacogen a été étudiée dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique de Phase III (DACO-016) chez des sujets atteints d'une LAM selon la classification de l'OMS, nouvellement diagnostiquée, *de novo* ou secondaire. Dacogen ($n = 242$) a été comparé à un choix thérapeutique (CT, $n = 243$) qui consistait au choix du patient, sur les conseils du médecin, entre des soins palliatifs seuls ($n = 28$; 11,5%) ou 20 mg/m² de cytarabine par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant 10 jours consécutifs répétés toutes les 4 semaines ($n = 215$; 88,5%). Dacogen était administré par perfusion intraveineuse d'1 heure à la dose de 20 mg/m², une fois par jour, pendant 5 jours consécutifs répétée toutes les 4 semaines.

Les sujets qui étaient considérés comme candidats à une chimiothérapie d'induction standard n'ont pas été inclus dans l'étude, comme le montre les caractéristiques d'inclusion suivantes. L'âge médian de la population en intention de traiter (ITT) était de 73 ans (intervalle de 64 à 91 ans). Trente-six pour cent des sujets présentaient un profil cytogénétique de mauvais pronostic à l'inclusion. Les sujets restants présentaient un profil cytogénétique de pronostic intermédiaire. Les patients ayant un profil cytogénétique de bon pronostic n'ont pas été inclus dans l'étude. Vingt-cinq pourcent des sujets avaient un indice de performance ECOG ≥ 2 . Quatre-vingt un pourcent des sujets avaient des comorbidités significatives (telles que infection, insuffisance cardiaque, insuffisance pulmonaire). Le nombre de patients traités avec Dacogen par groupe ethnique était de 209 pour les blancs (86,4%) et 33 pour les asiatiques (13,6%).

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale. Le critère d'évaluation secondaire était le taux de rémission complète évalué par une revue d'experts indépendants. La survie sans progression et la survie sans événement étaient des critères d'évaluation tertiaires.

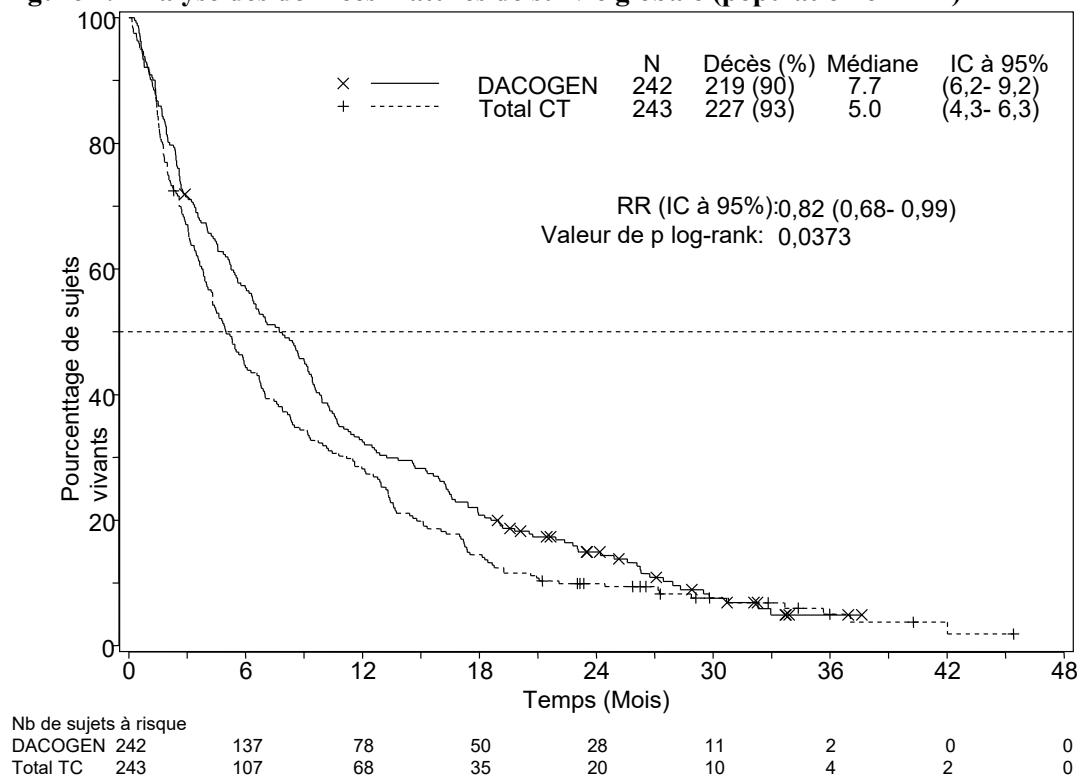
La survie globale médiane dans la population en ITT était de 7,7 mois pour les sujets traités par Dacogen comparé à 5,0 mois pour les sujets du bras CT (risque relatif : 0,85 ; IC à 95% : 0,69 - 1,04 ; $p = 0,1079$). La différence n'a pas atteint de significativité statistique, toutefois, il y avait une tendance à l'amélioration de la survie avec une réduction de 15% du risque de mortalité chez les sujets du bras Dacogen (Figure 1). Après censure de l'impact des traitements ultérieurs ayant pu modifier la maladie (à savoir, une chimiothérapie d'induction ou un agent hypométhylant) l'analyse de la survie globale a montré une réduction de 20% du risque de mortalité chez les sujets du bras Dacogen [RR = 0,80 (IC à 95% : 0,64 - 0,99) ; valeur de $p = 0,0437$].

Figure 1. Survie globale (population en ITT)



Lors d'une analyse avec 1 année supplémentaire de données matures de survie, l'effet de Dacogen sur la survie globale a démontré une amélioration clinique comparé au bras CT (7,7 mois vs 5,0 mois respectivement, risque relatif = 0,82 ; IC à 95% : 0,68 - 0,99, valeur nominale de $p = 0,0373$; Figure 2).

Figure 2. Analyse des données matures de survie globale (population en ITT)



Sur la base de l'analyse initiale de la population en ITT, une différence statistiquement significative du taux de rémission complète (RC + RCp) a été obtenue en faveur des sujets du bras Dacogen, 17,8% (43/242) comparé au bras CT, 7,8% (19/243) ; différence entre les traitements de 9,9% (IC à 95% : 4,07 - 15,83); $p = 0,0011$. Le délai médian pour obtenir la meilleure réponse et la durée médiane de la meilleure réponse chez les patients ayant obtenu une RC ou une RCp étaient de 4,3 mois et 8,3 mois respectivement. La survie sans progression était significativement plus longue pour les sujets du bras Dacogen, 3,7 mois (IC à 95% : 2,7 - 4,6) comparé aux sujets du bras CT, 2,1 mois (IC à 95% : 1,9 - 3,1) ; risque relatif: 0,75 (IC à 95% : 0,62 - 0,91) ; $p = 0,0031$. Ces résultats ainsi que les autres critères d'évaluation sont indiqués dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Autres critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude DACO-016 (population ITT)

Résultats	Dacogen n = 242	CT (groupe combiné) n = 243	valeur de p
RC + RCp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40 - 4,78) ^b		
RC	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
SSE ^a	3,5 (2,5 - 4,1) ^b	2,1 (1,9 - 2,8) ^b	0,0025
	RR = 0,75 (0,62 - 0,90) ^b		
SSP ^a	3,7 (2,7 - 4,6) ^b	2,1 (1,9 - 3,1) ^b	0,0031
	RR = 0,75 (0,62 - 0,91) ^b		

RC = rémission complète; RCp = rémission complète avec récupération partielle des plaquettes; SSE = survie sans évènement; SSP = survie sans progression; OR = odds ratio; RR = risque relatif

- = non évaluable

^a rapportée en nombre médian de mois

^b intervalle de confiance à 95%

La survie globale et les taux de rémission complète dans des sous-groupes pré-spécifiés de maladie (à savoir, pronostic du profil cytogénétique, score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), âge,

type de LAM et numération de blastes dans la moelle osseuse à l'inclusion) étaient cohérents avec les résultats de la population globale de l'étude.

L'utilisation de Dacogen comme traitement initial a également été évaluée dans une étude ouverte, à bras unique, de Phase II (DACO-017) chez 55 sujets de > 60 ans atteints de LAM selon la classification de l'OMS. Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission complète (RC) évalué par une revue d'experts indépendants. Le critère d'évaluation secondaire de l'étude était la survie globale. Dacogen était administré par perfusion intraveineuse d'1 heure à la dose de 20 mg/m² une fois par jour pendant 5 jours consécutifs répétée toutes les 4 semaines. Dans l'analyse en ITT, un taux de RC de 23,6% (IC à 95% : 13,2 - 37) a été observé chez 13/55 des sujets traités par Dacogen. Le délai médian pour obtenir une RC était de 4,1 mois, et la durée médiane de la RC était de 18,2 mois. La survie globale médiane de la population en ITT était de 7,6 mois (IC à 95% : 5,7 - 11,5).

L'efficacité et la sécurité de Dacogen n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'une leucémie aiguë promyélocyttaire ou d'une leucémie du SNC.

Population pédiatrique

Une étude de phase I/II multicentrique, en ouvert a évalué la sécurité et l'efficacité de Dacogen en administration séquentielle avec la cytarabine chez des enfants âgés de 1 mois à moins de 18 ans, atteints d'une LAM en rechute ou réfractaire. Dix-sept sujets au total ont été inclus dans cette étude et ont reçu Dacogen à 20 mg/m², parmi lesquels 9 sujets ont reçu de la cytarabine à 1 g/m² et 8 sujets ont reçu de la cytarabine administrée à la dose maximale tolérable de 2 g/m². Tous les sujets ont arrêté le traitement expérimental. Les raisons de l'arrêt du traitement comprenaient la progression de la maladie (12 [70,6 %] sujets), les sujets faisant l'objet d'une greffe (3 [17,6 %]), la décision de l'investigateur (1 [5,9 %]) et «autre» (1 [5,9 %]). Les événements indésirables rapportés étaient cohérents avec le profil de sécurité connu de Dacogen chez l'adulte (voir rubrique 4.8). Sur la base de ces résultats négatifs, Dacogen ne doit pas être utilisé chez les enfants atteints de LAM âgés de moins de 18 ans, car son efficacité n'a pas été établie (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) de population de la décitabine ont été poolés à partir de 3 études cliniques conduites chez 45 patients atteints d'une LAM ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ayant reçu le schéma d'administration de 5 jours. Dans chaque étude, la PK de la décitabine a été évaluée au cinquième jour du premier cycle de traitement.

Distribution

La pharmacocinétique de la décitabine après administration intraveineuse par perfusion d'1 heure a été décrite par un modèle linéaire bicompartimental, caractérisé par une élimination rapide du compartiment central et par une distribution relativement lente depuis le compartiment périphérique. Pour un patient typique (poids de 70 kg / surface corporelle de 1,73 m²), les paramètres pharmacocinétiques de la décitabine sont listés dans le Tableau 3 ci-après.

Table 3: Résumé de l'analyse PK de population pour un patient typique recevant des perfusions quotidiennes d'1 heure de Dacogen 20 mg/m² pendant 5 jours toutes les 4 semaines

Paramètre ^a	Valeur prédictive	IC à 95%
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
ASC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 - 79,6
Vd _{ss} (L)	116	84,1 - 153
CL (L/h)	298	249 - 359

^a La dose totale par cycle était de 100 mg/m²

La décitabine montre une PK linéaire. Après une perfusion intraveineuse, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans la demi-heure. Sur la base d'un modèle de simulation, les paramètres PK étaient indépendants du temps (c'est-à-dire, qu'ils n'ont pas changé d'un cycle à l'autre) et aucune accumulation n'a été observée avec ce schéma posologique. La liaison de la décitabine aux protéines plasmatiques est négligeable (< 1%). Le Vd_{ss} de la décitabine chez les patients atteints de cancer est grand ce qui indique une distribution dans les tissus périphériques. Il n'y a pas de preuve d'influence de l'âge, de la clairance de la créatinine, de la bilirubine totale, ou de la maladie.

Biotransformation

Dans les cellules, la décitabine est activée par une phosphorylation séquentielle via des activités de phosphokinase en triphosphate correspondant, lequel est ensuite incorporé par l'ADN polymérase. Les données du métabolisme *in vitro* et les résultats de l'étude humaine du bilan de masse ont indiqué que le système du cytochrome P450 n'est pas impliqué dans le métabolisme de la décitabine. La voie principale du métabolisme est probablement une désamination par la cytidine désaminase dans le foie, les reins, l'épithélium intestinal et le sang. Les résultats de l'étude humaine du bilan de masse ont montré que la décitabine inchangée dans le plasma représentait environ 2,4% de la radioactivité plasmatische totale. Les métabolites circulants majeurs ne sont pas attendus comme étant pharmacologiquement actifs. La présence de ces métabolites dans l'urine ainsi que la clairance corporelle totale élevée et la faible excréition urinaire de décitabine inchangée (\approx 4% de la dose) indiquent que la décitabine est sensiblement métabolisée *in vivo*. Les études *in vitro* montrent que la décitabine n'inhibe ni n'induit les enzymes du CYP450, et ce jusqu'à plus de 20 fois la concentration plasmatische thérapeutique maximale (C_{max}) observée. De ce fait, des interactions médicamenteuses métaboliques liées au CYP ne sont pas attendues, et il est peu probable que la décitabine interagisse avec les agents métabolisés par ces voies. En outre, les données *in vitro* montrent que la décitabine est un substrat médiocre de la P-gp.

Elimination

La clairance plasmatische moyenne après administration intraveineuse chez des sujets atteints de cancer était > 200 L/h, avec une variabilité inter-individuelle modérée (coefficient de Variation [CV] d'environ 50%). L'excration du médicament inchangé apparaît ne jouer qu'un rôle mineur dans l'élimination de la décitabine.

Les résultats de l'étude du bilan de masse avec la ^{14}C -décitabine radioactive chez des patients atteints de cancer ont montré que 90% de la dose de décitabine administrée (4% sous forme de médicament inchangé) est excrété dans les urines.

Informations supplémentaires sur les populations particulières

Les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique, du sexe, de l'âge ou de l'éthnie sur la pharmacocinétique de la décitabine n'ont pas été formellement étudiés. Les informations concernant les populations particulières proviennent des données pharmacocinétiques des 3 études évoquées ci-dessus, et d'une étude de Phase I conduite chez des sujets atteints de SMD, ($N = 14$; $15 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ heures répété toutes les } 8\text{h} \times 3 \text{ jours}$).

Sujet âgé

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique de la décitabine n'est pas dépendante de l'âge (intervalle étudié : 40 à 87 ans ; médiane : 70 ans).

Population pédiatrique

L'analyse PK de population de la décitabine a montré qu'après la prise en compte de la masse corporelle, il n'existe pas de différence entre les paramètres PK de la décitabine chez les patients pédiatriques atteints de LAM et ceux des adultes atteints de LAM ou de SMD.

Sexe

L'analyse pharmacocinétique de population de la décitabine n'a pas montré de différence cliniquement significative entre les hommes et les femmes.

Ethnie

La majorité des patients étudiés étaient caucasiens. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population de la décitabine a indiqué que l'ethnie n'avait pas d'effet apparent sur l'exposition à la décitabine.

Insuffisance hépatique

La PK de la décitabine n'a pas été formellement étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Les résultats d'une étude humaine du bilan de masse et les expériences *in vitro* mentionnés ci-dessus ont indiqué qu'il est peu probable que les enzymes CYP soient impliquées dans le métabolisme de la décitabine. En outre, les données limitées de l'analyse PK de population n'ont indiqué aucune dépendance significative des paramètres PK sur la concentration en bilirubine totale en dépit d'un large intervalle de bilirubinémies totales. De ce fait, il est peu probable que l'exposition à la décitabine soit affectée chez les patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique.

Insuffisance rénale

La PK de la décitabine n'a pas été formellement étudiée chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'analyse PK de population des données limitées de la décitabine n'a indiqué aucune dépendance significative des paramètres PK sur la clairance de la créatinine normalisée, indicateur de la fonction rénale. De ce fait, il est peu probable que l'exposition à la décitabine soit affectée chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études formelles de cancérogénèse n'ont pas été réalisées avec la décitabine. Les éléments de la littérature indiquent que la décitabine a un potentiel cancérogène. Les données disponibles issues des études *in vitro* et *in vivo* apportent des preuves suffisantes d'un potentiel génotoxique de la décitabine. Les données issues de la littérature indiquent également que la décitabine a des effets indésirables sur tous les stades du cycle reproducteur, incluant la fécondité, le développement embryo-fœtal et le développement post-natal. Des études de toxicité à doses répétées et à cycles multiples chez les rats et les lapins ont indiqué que la toxicité principale était la myélosuppression, incluant des effets sur la moelle osseuse, réversible à l'arrêt du traitement. Une toxicité gastro-intestinale a également été observée ainsi qu'une atrophie testiculaire chez les mâles, n'ayant pas été réversible au cours des périodes de récupération programmées. L'administration de la décitabine à des rats nouveau-nés/juvéniles a montré un profil de toxicité générale comparable à celui des rats plus âgés. Le développement neuro-comportemental et les capacités de reproduction n'ont pas été affectés chez des rats nouveau-nés/juvéniles traités à des niveaux de doses induisant une myélosuppression. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monopotassique (E340)

Hydroxyde de sodium (E524)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution reconstituée et diluée

Dans les 15 minutes suivant la reconstitution, la solution reconstituée (dans 10 ml d'eau pour préparations injectables) doit ensuite être diluée avec des liquides de perfusion froids (2°C - 8°C). Cette solution diluée pour perfusion intraveineuse ainsi préparée peut être conservée à 2°C - 8°C jusqu'à 3 heures au maximum, puis ensuite à température ambiante (20°C - 25°C) jusqu'à 1 heure au maximum avant l'administration.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé dans la période de temps recommandée ci-dessus. Il est de la responsabilité de l'utilisateur de suivre les temps et conditions de conservation recommandés et de s'assurer que la reconstitution a eu lieu dans des conditions aseptiques.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, incolore, transparent, de 20 ml scellé par un bouchon en caoutchouc butyle et une capsule en aluminium avec un capuchon en plastique de type flip-off contenant 50 mg de décitabine.

Présentation: 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Recommandations pour une manipulation en toute sécurité

Un contact de la peau avec la solution doit être évité et des gants de protection doivent être portés. Les procédures standard de manipulation des médicaments cytotoxiques doivent être suivies.

Procédure de reconstitution

La poudre doit être reconstituée de façon aseptique avec 10 ml d'eau pour préparations injectables. Après reconstitution, chaque ml contient approximativement 5 mg de décitabine à un pH de 6,7 à 7,3. Dans les 15 minutes suivant la reconstitution, la solution doit ensuite être diluée avec des liquides de perfusion froids (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml [0,9%] ou solution injectable de glucose à 5%) afin d'obtenir une concentration finale de 0,15 à 1,0 mg/ml. Pour la durée de conservation et les précautions de conservation après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

Dacogen ne doit pas être perfusé par la même voie d'accès intraveineuse que d'autres médicaments.

Elimination

Ce médicament est à usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/792/001

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

Date de première autorisation : 20 septembre 2012
Date du dernier renouvellement : 22 mai 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

28 mars 2019

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