

## PROTOCOLE D'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

### Préparation Magistrale de Birabresib, 20mg gélule

**Patient (adulte et enfant) porteur d'une tumeur  
NUT en rechute après au moins une ligne de  
traitement**

La demande	
Spécialité	Inhibiteur de BET (Bromodomain and Extra-Terminal motif inhibitor)
DCI	OTX015 (Birabresib)
Critères d'octroi *	<i>Validation en RCP moléculaire après une progression d'une première ligne de chimiothérapie.</i>
Périodicité des rapports de synthèse	<i>À compléter par l'ANSM</i>
Renseignements administratifs	
Contact général	birabresib@gustaveroussy.fr
Contact pharmacie	<a href="mailto:Pharmacie-preparatoire@gustaveroussy.fr">Pharmacie-preparatoire@gustaveroussy.fr</a> Tel 0142116110 Maxime Annereau
Rcp moléculaire	Maud Ngo Camus maud.ngocamus@gustaveroussy.fr, Laetitia Miller laetitia.millier@gustaveroussy.fr
Médecin comité pneumologie	Pr. Benjamin BESSE benjamin.BESSE@gustaveroussy.fr, Dr. María Virginia SÁNCHEZ-BECERRA mariavirginia.sanchez-becerra@gustaveroussy.fr
CRPV en charge du suivi du médicament en PUT, le cas échéant	<i>Centre de pharmacovigilance Henri Mondor</i>
Contact du délégué à la protection des données (DPO)	Encadrement dans Protocol STING <a href="mailto:Clara.BECHET@gustaveroussy.fr">Clara.BECHET@gustaveroussy.fr</a>

Dernière date de mise à jour : à compléter par l'ANSM

## **GLOSSAIRE:**

ANSM: agence nationale de sécurité des médicaments  
BETi: inhibiteur de BET  
CR : Complete Response (Réponse Complète par critères RECIST 1.1)  
CRPV : Centre Régionale de Pharmacovigilance  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
DPO : Délégué à la protection des données  
ECG : Electrocardiogramme  
ECOG PS: échelle de performance de l'Eastern Cooperative Group  
FISH : Fluorescence In Situ Hybridization (hybridation in situ en fluorescence)  
HAS : Haute Autorité de Santé  
ICI: immunothérapie bloquant un point de contrôle immunitaire  
IHC : ImmunoHistoChimie  
NFS : numération formule sanguine  
NGS: Next Generation Sequencing (séquençage de nouvelle génération)  
NUT : NUclear protein in Testis  
ORR: Overall Response Rate (Taux de réponse objective)  
PD: Progressive Disease (progression de la maladie par critères RECIST 1.1)  
PD-L1 : Programmed Death Ligand 1  
PR : Partial Response (réponse partielle par critères RECIST 1.1)  
PUI : Pharmacie à Usage Interne  
PUT-SP : Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des patients  
RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
SD: Stable Disease (maladie stable par critères RECIST 1.1)

## **SOMMAIRE**

- 1. Introduction**
- 2. Le médicament**
- 3. Indication et critères d'octroi**
- 4. Conditions de prescription et de délivrance et modalités pratiques (demande d'accès)**
- 5. Information des patients**
- 6. Critères d'éligibilité**
- 7. Modalité de suivi (cf Annexe E)**
- 8. Collecte des données**
- 9. Modalité de déclaration d'effet indésirable**
- 10. Références**

## **ANNEXES**

- A. Note d'information pour les patients**
- B. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières**
- C. Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition de Birabresib**
- D. Validation du diagnostic par la RCP moléculaire**
- E. Recommandation par la RCP moléculaire**
- F. Fiche Produit**
- G. Formulaires RCP**

## 1. Introduction

Les tumeurs NUT sont des tumeurs malignes extrêmement rares, sous-diagnostiquées et dont le pronostic est sombre.<sup>1-3</sup> Elles ont été décrites pour la première fois en 1991<sup>4,5</sup> et identifiées comme une nouvelle entité en 2003.<sup>6</sup>

Les tumeurs NUT résultent d'un événement critique unique, une fusion impliquant le gène NUT Midline carcinoma family Member 1 (*NUTM1*), le plus souvent avec le gène *BRD4*. Cette fusion entraîne la formation d'une oncoprotéine qui, par le biais d'une régulation épigénétique, renforce la transcription de gènes tels que *MYC*, *SOX2* et *TP63*, entraînant une croissance cellulaire incontrôlée et une dédifférenciation.<sup>1,7</sup>

Sur le plan clinique, les tumeurs NUT touchent des patients de tous âges, bien qu'il soit plus fréquent chez les jeunes. Il survient généralement dans le thorax, suivi par la tête et le cou, mais il peut se manifester en tout lieu du corps. Il a été démontré que le partenaire de fusion et le site primaire ont tous deux un impact sur le pronostic.<sup>3</sup> Son incidence n'est pas connue, estimée à une centaine de cas par an aux Etats-Unis. Cette entité est largement sous diagnostiquée, à la fois car elle est rare et par méconnaissance des acteurs de santé (oncologues, pathologistes...). Les profils moléculaires larges, en particulier les panels de fusion, peuvent intégrer le gène *NUTM1*, et le diagnostic peut aujourd'hui aussi être porté par le profilage moléculaire.<sup>8,9</sup>

En raison de sa faible fréquence, la plupart des données relatives au traitement proviennent de longues séries rétrospectives ou d'un consensus.<sup>1,2,10-14</sup> En général, une approche multimodale doit être envisagée lorsque cela est possible.<sup>1,11,12</sup> Dans un contexte non curatif, les preuves restent limitées, notamment en raison de l'absence de traitement systémique efficace. Les schémas thérapeutiques à base d'ifosfamide ont été associés à une tendance à présenter de meilleures réponses, mais transitoires.<sup>1,11,15</sup> L'intégration des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) à l'arsenal thérapeutique des tumeurs NUT a été moins explorée, bien qu'ils aient été signalés comme étant

stables au niveau des microsatellites, présentant une faible charge mutationnelle et généralement associés à une expression PD-L1 faible/négative.<sup>16</sup>

Les inhibiteurs de BET (BETi) constituent une option thérapeutique rationnelle dans le cadre des tumeurs NUT. Les BETi sont des composés mimétiques de l'acétyl-histone qui empêchent l'interaction entre les protéines BET et les peptides d'histones acétylées, perturbant ainsi le remodelage chromatique et l'expression génétique. Certaines études cliniques ont évalué le rôle des inhibiteurs BET dans les tumeurs solides et notamment les carcinomes NUT.<sup>17–</sup>

20

Dans l'étude avec le Birabresib (OTX015/MK-8628), 9 patients porteurs d'un carcinome NUT ont été traités et trois ont obtenu une réponse partielle, avec des durées de réponse allant de 1,4 à 8,4 mois à la dose continue de 80 mg/jour. Les toxicités dominantes étaient la thrombocytopénie, réversible, la fatigue et des anomalies du bilan hépatique.<sup>17</sup> Avec le Molibresib (GSK525762), 19 patients porteurs d'un carcinome NUT ont été inclus avec une ORR de 11% (95%CI 1.3%-33.1%). Une cohorte d'expansion (12 patients) a montré deux réponses partielles confirmées. La dose recommandée était de 80 mg/jour, mais la toxicité hématologique, notamment la thrombocytopénie de grade élevé, ainsi que des effets gastro-intestinaux et une anémie, limitaient l'escalade posologique.<sup>1,18</sup> Le RO6870810, administré par voie sous-cutanée, a été évalué chez huit patients NUT avec deux réponses partielles (ORR 25 %). Les effets indésirables les plus fréquents étaient fatigue, perte d'appétit, réactions locales au site d'injection et cytopénies, parfois compliquées de neutropénie fébrile.<sup>20</sup> Le ODM-207, évalué dans des études de phase I chez des patients avec tumeurs solides avancées, n'a pas montré de réponses objectives dans les patients atteints d'un carcinome NUT, car les patients inclus ont soit progressé dans les jours suivant leur inclusion (3 sur 4), soit présenté une exposition plasmatique très faible à l'ODM-207 (1 patient). Malgré cela, le traitement a confirmé sa faisabilité à des doses croissantes (jusqu'à 2 mg/kg), avec des toxicités hématologiques et gastro-intestinales similaires aux autres BETi.<sup>21</sup> Enfin le BMS-986158 a été évalué dans un essai de phase I/IIa incluant 83 patients atteints de tumeurs solides, dont 7 porteurs d'un carcinome NUT; parmi ces derniers, 1 patient a présenté une réponse partielle, tandis que la majorité des autres patients présentaient une stabilisation de la maladie.<sup>19</sup>

Le tableau 1 présente une synthèse de l'efficacité et du profil de toxicité des différents essais cliniques menés avec des inhibiteurs BET, y compris chez des patients atteints d'une tumeur NUT.

Table 1 Essais cliniques évaluant les inhibiteurs BET, y compris chez les patients atteints d'une tumeur NUT

BET inhibitor	N	Réponse	Toxicité Toute grade/Grade ≥ 3	Toxicités les plus fréquentes
<b>Molibresib</b>	19	ORR 11%	<b>83%/48%</b>	Thrombocytopénie, nausées, perte d'appétit, vomissements, diarrhée
	12 (cohorte d'extention)	2 réponses partielles confirmés		
<b>Birabresib</b>	9 (46)	<b>PR 3 (33%)</b> <b>SD 3 (33%)</b> PD 2 (22%) NE 1 (11%)	<i>Cohort A dose 80mg</i> <b>15(75%)/10 (50%)</b>	Nausées, vomissements Perte d'appétit Déficit en facteur VII Anémie, thrombocytopénie
<b>BM-986158</b>	7 (83)	PR 1 Benefice clinique 57%	<i>Schéma A</i> <b>33(71.7%)/19(41.3%)</b>	Diarrhée, nausées Thrombocytopénie, anémie Fatigue *3 infarctus du myocarde
<b>RO6870810/ RG6146/ TEN-010</b>	8(74)	<b>PR 2</b> <b>SD 5</b> PD 1	<b>70(94.6%)/22(29.7%)</b>	Fatigue Perte d'appétit Effets indésirables liés à l'injection Nausées, diarrhée Anémie, thrombocytopénie, élévation ALT, AST et bilirubine
<b>ODM-207</b>	4 (35)	Pas de CR/SD PD 3 NE 1	31(89%)/>10%	Thrombocytopénie Diarrhée Nausées, vomissements Asthénie, fatigue, perte d'appétit

PR = réponse partielle, SD=stabilité, PD=progression, NE=non évaluée

Parmi les différents BETi présentés, le birabresib associe un profil de toxicité acceptable à un contrôle de la maladie chez 66 % des patients.

Compte tenu de la rareté de cette entité, aucune demande de mise sur le marché n'a été réalisée, et aucun inhibiteur de BET n'est accessible en accès précoce, ni en Europe ni aux Etats-Unis. Compte tenu du rationnel biologique des BETi, des données d'efficacité rapportées, et de l'absence de traitement ayant prouvé son efficacité pour les patients atteints d'une tumeur NUT, ce protocole vise à encadrer l'utilisation du birabresib chez les patients atteints de tumeurs NUT.

## 2. Médicament :

### *Spécialité(s) concernée(s)*

Gélule de birabresib di hydrate 20mg (exprimé sous forme de base) taille N°4 en préparation magistrale

### *Caractéristiques du médicament*

Les BETi sont de petites molécules mimétiques de la lysine acétylée qui inhibent de façon compétitive l'interaction entre le bromodomaine et l'histone acétylée, entraînant l'éviction des protéines BET de la chromatine. Dans la biologie des tumeurs NUT, cette interaction constitue une vulnérabilité thérapeutique, non seulement dans les fusions *BRD4-NUTM1*, mais aussi dans les fusions *BRD3-NUTM1*, *NSD3-NUTM1* ou *ZNF532-NUTM1*.<sup>1,22</sup> OTX015/MK-8628 (birabresib) est un inhibiteur sélectif de BRD2, BRD3 et BRD4, qui bloque la liaison de ces domaines aux histones acétylées H4. Dans l'essai de phase Ib, neuf patients atteints de carcinome NUT ont été traités ; trois ont présenté une réponse partielle, avec des durées de réponse allant de 1,4 à 8,4 mois sous traitement continu à la dose de 80 mg/jour.<sup>17</sup>

## 3. Indication et critères d'octroi

### **Libellé**

Le traitement par birabresib s'adresse à tous les patients chez lesquels un cancer NUT a été diagnostiqué soit par (i) IHC positif pour NUT avec le clone C52B1, soit par (ii) FISH ou NGS confirmant la présence d'un réarrangement impliquant le gène *NUTM1*, y compris les patients pédiatriques, après au moins une ligne de traitement systémique.

Les patients éligibles à un traitement à visée curative seront exclus.

Toutes les initiations de traitement seront validées lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire hebdomadaire de Gustave Roussy afin de valider collégalement l'indication du birabresib.

Le traitement sera poursuivi tant qu'il est efficace et bien toléré.

## **Données de tolérance disponibles du birabresib pour sous-tendre son utilisation**

Un essai de phase Ib incluant 10 patients diagnostiqués avec une tumeur NUT a recommandé une dose de phase II de 80 mg une fois par jour avec une administration continue. Le birabresib doit être administré par voie orale à jeun avec un peu d'eau. Des gélules de 20 mg seront fabriquées afin d'ajuster la dose en fonction du profil de sécurité (voir annexe E)

La cohorte ayant reçu une dose continue de 80 mg comprenait 20 patients. 75 % des patients ont présenté un événement indésirable, 50 % d'entre eux présentant un événement indésirable de grade 3-4 et 7 patients un événement indésirable grave, aucun n'ayant entraîné le décès.

Au total, les **effets indésirables fréquents** liés au traitement étaient la diarrhée, les nausées, la perte d'appétit, les vomissements et la thrombocytopénie.

Les **effets indésirables graves fréquents** liés au traitement étaient la thrombocytopénie, la diarrhée, les nausées, l'hyperbilirubinémie, l'élévation du taux d'ALT, la perte d'appétit et les lésions rénales aiguës. Un déficit en facteur VIII a également été décrit.<sup>17</sup>

Ces effets indésirables sont dose-dépendants pour la plupart.

## **Données d'efficacité disponibles pour sous-tendre l'utilisation**

L'essai de phase 1 a inclus 9 patients diagnostiqués avec une tumeur NUT dans la cohorte « dose en continue (huit patients dose 80mg et un patient dose 100mg) ». La meilleure réponse selon les critères RECIST 1.1 était la suivante : réponse partielle pour 3 (33 %) patients, stabilité pour 3 (33 %), progression pour 2 (22 %), et 1 (11 %) patient n'était pas évaluable pour la réponse. Le range des durations de réponse reportés étaient de 1-8.4 mois.<sup>17,22</sup>

La base de données de l'Institut Gustave Roussy compte 75 patients atteints de carcinome NUT, dont 17 ont été traités par des BETi. En première ligne (8 patients), 4 ont présenté une réponse partielle et 3 une stabilisation de la maladie comme meilleure réponse. En deuxième ligne (7 patients), on observe 1 réponse complète persistante, 2 stabilisations de la maladie et 4 progressions. L'analyse de survie, réalisée chez les patients ayant déjà reçu d'autres traitements incluant



au moins une composante systémique, suggère une survie globale plus longue dans le groupe traité par BETi comparé aux autres traitements systémiques (15 mois vs 8,86 mois), sans atteindre la significativité statistique.

#### **4. Conditions de prescription et de délivrance et modalités pratiques (demande d'accès)**

La Préparation Magistrale Birabresib 20mg est soumise à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Voir circuit de prescription en annexe C

#### **5. Information des patients**

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (annexe A) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

#### **6. Critères d'éligibilité**

##### **Inclusion**

- patient enfant, adolescent ou adulte
- porteur d'une tumeur NUT diagnostiquée soit par (i) IHC positive pour NUT avec le clone C52B1, soit par (ii) FISH ou NGS confirmant la présence d'un réarrangement impliquant le gène *NUTM1*
- en rechute après au moins une ligne de traitement systémique.
- après discussion et recommandation de prescription par la RCP moléculaire de Gustave Roussy pour tenir compte du profilage moléculaire, le cas échéant, et explorer les alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou d'éventuels essais thérapeutiques ouverts aux inclusions. La RCP moléculaire de Gustave Roussy (maud.ngocamus@gustaveroussy.fr, laetitia.millier@gustaveroussy.fr) se réunit

chaque semaine pour discuter et harmoniser la prise en charge des patients en fonction du profilage moléculaire de leurs tumeurs. Des cas, nationaux et internationaux, provenant de Gustave Roussy ainsi que d'autres centres hospitaliers y sont présentés et discutés.

Les patients en cours de traitement avec Birabresib délivré à l'étranger pourront intégrer le dispositif, selon le circuit de validation et prescription. Le circuit est détaillé dans l'annexe C.

### Non inclusion

- patient n'ayant pas reçu une ligne systémique de traitement ou en cours de traitement sans progression
- absence de recommandation de prescription par la RCP moléculaire

## 7. Modalité de suivi

### Calendrier des visites

	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM	Première administration (Fiche d'initiation)	Suivi du traitement et/ou arrêt (Fiches de suivi) toutes les 3 à 4 semaines ou selon évolution
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X		
<b>Collecte de données sur les caractéristiques des patients</b>			
Déclaration de conformité aux critères d'octroi du référentiel	X		
Bilan biologique, NFS	X	X	X Au C2 puis tous les 3 mois ou si cliniquement indiqué
ECG	X		
Antécédents de traitement et histoire de la maladie	X	X	X
Test de grossesse (le cas échéant)	X		
Examen clinique	X	X	X

Indice de Performance-ECOG	X	X	X
<b>Collecte de données sur les conditions d'utilisation</b>			
Traitements associés et leur posologie	X	X	X
Surveillance d'effets indésirables			X
Interruption de traitement			X
<b>Collecte de données d'efficacité (à adapter selon le médicament)</b>			
Données de survie, le cas échéant			X
Critère d'efficacité ( <i>à préciser</i> ) : bilan imagerie (évaluation RECIST 1.1)		X	X <i>Toutes les 6-8 semaines et à progression</i>
<b>Collecte de données de tolérance/situations particulières</b>			
Suivi des effets indésirables/situation particulières		X	X

Le patient intégrera le protocole « STING » (Gustave Roussy Cancer Profiling), (NCT04932525), portée par Gustave Roussy, promoteur de ce projet de recherche. Cette étude permet la collection de données cliniques et leur utilisation. Une cohorte « tumeur NUT » sera créée.

Les données des patients disposant d'un formulaire S2 seront collectées après signature du consentement éclairé STING. Pour les patients étrangers ne disposant pas d'un formulaire S2, la signature du consentement éclairé FRESH ainsi que la mise en place d'un Data Transfer Agreement avec les centres de référence sera fait.

## 8. Modalité de déclaration d'effet indésirable

### Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un événement indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout événement indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

### **Que déclarer ?**

Tous les événements indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement ou d'une exposition paternelle, d'interaction médicamenteuse et d'exposition professionnelle et de décès.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute situation particulière telle que : exposition au cours de la grossesse incluant exposition paternelle même sans effet indésirable, toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale) en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente.

### **Quand déclarer ?**

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient ou son représentant légal en a connaissance

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (cf. paragraphe « Comment déclarer ? »)

### **Comment déclarer ?**

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre d'une préparation magistrale

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) . D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un fax

ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement.

La prescription de Birabresib dans le cadre d'une préparation magistrale doit être précisée.

## 9. Références

1. French, C. A. *et al.* Report of the First International Symposium on NUT Carcinoma. *Clin Cancer Res* **28**, 2493–2505 (2022).
2. Bauer, D. E. *et al.* Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma. *Clin Cancer Res* **18**, 5773–5779 (2012).
3. Chau, N. G. *et al.* An Anatomical Site and Genetic-Based Prognostic Model for Patients With Nuclear Protein in Testis (NUT) Midline Carcinoma: Analysis of 124 Patients. *JNCI Cancer Spectr* **4**, pkz094 (2020).
4. Kees, U. R., Mulcahy, M. T. & Willoughby, M. L. Intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19). *Am J Pediatr Hematol Oncol* **13**, 459–464 (1991).
5. Kubonishi, I. *et al.* Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma. *Cancer Res* **51**, 3327–3328 (1991).
6. French, C. A. *et al.* BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma. *Cancer Res* **63**, 304–307 (2003).
7. Lee, J.-K. *et al.* Complex chromosomal rearrangements by single catastrophic pathogenesis in NUT midline carcinoma. *Ann Oncol* **28**, 890–897 (2017).
8. Luo, J. *et al.* Hiding in plain sight: NUT carcinoma is an unrecognized subtype of squamous cell carcinoma of the lungs and head and neck. *Nat Rev Clin Oncol* **22**, 292–306 (2025).

9. Kim, J. J. *et al.* Molecular Characterization of NUT Carcinoma: A Report from the NUT Carcinoma Registry. *Clin Cancer Res* **31**, 3922–3931 (2025).
10. Lemelle, L. *et al.* NUT Carcinoma in Children and Adolescents: The Expert European Standard Clinical Practice Harmonized Recommendations. *J Pediatr Hematol Oncol* **45**, 165–173 (2023).
11. Luo, J. *et al.* Initial Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic NUT Carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* **19**, 829–838 (2024).
12. Giridhar, P., Mallick, S., Kashyap, L. & Rath, G. K. Patterns of care and impact of prognostic factors in the outcome of NUT midline carcinoma: a systematic review and individual patient data analysis of 119 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **275**, 815–821 (2018).
13. Saiki, A., Sakamoto, K., Bee, Y. & Izumo, T. Nuclear protein of the testis midline carcinoma of the thorax. *Jpn J Clin Oncol* **52**, 531–538 (2022).
14. Chau, N. G. *et al.* Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck. *Cancer* **122**, 3632–3640 (2016).
15. Kloker, L. D. *et al.* Case report: Immunovirotherapy as a novel add-on treatment in a patient with thoracic NUT carcinoma. *Front Oncol* **12**, 995744 (2022).
16. Kloker, L. D. *et al.* Clinical management of NUT carcinoma (NC) in Germany: Analysis of survival, therapy response, tumor markers and tumor genome sequencing in 35 adult patients. *Lung Cancer* **189**, 107496 (2024).
17. Lewin, J. *et al.* Phase Ib Trial With Birabresib, a Small-Molecule Inhibitor of Bromodomain and Extraterminal Proteins, in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* **36**, 3007–3014 (2018).

18. Piha-Paul, S. A. *et al.* Phase 1 Study of Molibresib (GSK525762), a Bromodomain and Extra-Terminal Domain Protein Inhibitor, in NUT Carcinoma and Other Solid Tumors. *JNCI Cancer Spectr* **4**, pkz093 (2020).
19. Hilton, J. *et al.* BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extraterminal Domain Proteins, in Patients with Selected Advanced Solid Tumors: Results from a Phase 1/2a Trial. *Cancers (Basel)* **14**, 4079 (2022).
20. Shapiro, G. I. *et al.* A Phase 1 study of RO6870810, a novel bromodomain and extra-terminal protein inhibitor, in patients with NUT carcinoma, other solid tumours, or diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer* **124**, 744–753 (2021).
21. Ameratunga, M. *et al.* First-in-human Phase 1 open label study of the BET inhibitor ODM-207 in patients with selected solid tumours. *Br J Cancer* **123**, 1730–1736 (2020).
22. A, S. *et al.* Clinical Response of Carcinomas Harboring the BRD4-NUT Oncoprotein to the Targeted Bromodomain Inhibitor OTX015/MK-8628. *Cancer discovery* **6**, (2016).

## **ANNEXES**

- A. Notes d'information destinée aux patients et/ou aux parents**
- B. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières**
- C. Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition de Birabresib**
- D. Validation et recommandation par la RCP moléculaire de Gustave Roussy**
- E. Formulaire RCP moléculaire**
- F. Fiche du produit**



## **A. Notes d'information destinée aux patients et/ou aux parents**

### **Note d'information sur l'autorisation du Protocole d'Utilisation Thérapeutique A remettre au patient avant toute prescription de BIRABRESIB**

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée

**Votre médecin vous a proposé un traitement par Birabresib (OTX015) dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT).**

**Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice dont le texte est reproduit ci-après.**

#### **Confidentialité**

Conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), Gustave Roussy, en tant que responsable du traitement de vos données personnelles, s'engage à prendre toutes les mesures nécessaires pour garantir leur sécurité et leur confidentialité.

Votre participation à ce PUT implique le traitement des informations vous concernant collectées et générées dans le cadre de votre prise en charge<sup>1</sup>.

Vos données personnelles ne seront analysées qu'à des fins de recherche contre le cancer. Sauf si vous vous y opposez, ces données pourront être réutilisées, de manière confidentielle et sécurisée, pour de futures recherches contre le cancer.

Le traitement de vos données est justifié par l'intérêt légitime de Gustave Roussy, en tant que centre de lutte contre le cancer, à mieux comprendre les mécanismes des cancers NUT afin de mieux les prévenir et mieux les soigner.

L'accès aux informations permettant de vous identifier est strictement réservé :

- aux professionnels intervenant dans le PUT
- le cas échéant, dans des conditions contractuelles strictes, à certains prestataires<sup>2</sup> agissant pour le compte de Gustave Roussy ;
- à certaines autorités de santé (ex : ANSM, Agence européenne du médicament).

Vos données personnelles sont préalablement pseudonymisées - c'est-à-dire qu'elles ne font plus apparaître votre identité - en amont de leur utilisation par toutes autres personnes que celles citées ci-dessus.

Après pseudonymisation, vos données personnelles sont notamment susceptibles d'être transmises, aux partenaires hospitaliers, industriels et académiques de Gustave Roussy, à des entreprises spécialisées en santé, ainsi qu'à l'ANSM et, le cas échéant, à certaines autorités publiques. Vos données peuvent être transférées en dehors de la France, y compris vers des pays non-européens. Dans tous les cas de figure, Gustave Roussy s'assure que tout tiers ayant accès à vos données présente des garanties suffisantes préalablement au partage de vos données<sup>3</sup>. Gustave Roussy tient à votre disposition, sur demande, la liste des tiers avec qui vos données sont partagées.

En garantissant préalablement votre anonymat, les résultats de ce PUT peuvent également être communiqués à la communauté scientifique lors de séminaires, de congrès ou publiés dans la presse scientifique.

Sauf si vous vous y opposez, les informations vous concernant relatives à cette étude seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche.

Conformément à la réglementation, elles seront ensuite archivées, avec un accès restreint au minimum pendant 25 ans.

*1 Les données personnelles collectées et générées lors de votre prise en charge sont notamment d'ordre administratif, social et médical. Certaines données exploitées peuvent également être relatives à votre vie personnelle (ex : consommation de tabac, alcool, drogues) et/ou à votre vie professionnelle (ex : catégorie socio-professionnelle, etc.), voire des données générées par l'analyse d'échantillons biologiques qui vous ont été prélevés dans le cadre de ce PUT.*

*2 A titre d'exemple, l'archivage d'une partie des dossiers médico-administratifs des études cliniques de Gustave Roussy est effectué par un prestataire de Gustave Roussy*

*3 En cas de transfert de données personnelles hors de l'Union Européenne, Gustave Roussy s'assure préalablement que ses partenaires extra-européens présentent des garanties juridiques suffisantes permettant de garantir un niveau de protection des données suffisant et approprié (décision d'adéquation de la Commission européenne, clauses contractuelles types de la Commission européenne, règles internes d'entreprise, etc.). Pour en savoir plus, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données de Gustave Roussy.*

Votre médecin oncologue vous propose un traitement par Birabresib, traitement des tumeurs NUT. Ce médicament ne disposant pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché, son utilisation en préparation magistrale est soumise à une

surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) dans le cadre d'un programme d'utilisation thérapeutique spécifique.

Les tumeurs NUT sont des tumeurs rares et agressives. Elles se localisent le plus souvent dans le thorax, puis dans la tête et le cou, mais peuvent apparaître n'importe où dans le corps. À ce jour, aucun traitement ne s'est révélé efficace.

En se basant sur la biologie de la tumeur, le birabresib cible l'une des caractéristiques moléculaires distinctives des tumeurs NUT, c'est-à-dire une 'faible' dans la biologie de cette tumeur. Votre oncologue référent, après discussion en réunion de concertation multidisciplinaire et prise en compte de vos données cliniques et biologiques, vous propose un traitement avec cette molécule

Le Birabresib est un médicament qui agit en bloquant certaines protéines appelées bromodomaines (BET). Ces protéines jouent un rôle clé dans le contrôle de gènes impliqués dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Dans les tumeurs NUT, un gène anormal active de façon excessive ces protéines, ce qui entraîne une multiplication rapide des cellules tumorales. En inhibant l'action des bromodomaines, le birabresib peut ralentir ou arrêter la croissance des cellules cancéreuses et aider à limiter la progression de la maladie.

Birabresib vous sera administré sous la forme d'une préparation magistrale réalisée par la pharmacie de Gustave Roussy Cancer Campus. Cette préparation est remboursée par l'assurance maladie.

Birabresib se présente sous la forme de gélules à avaler avec un liquide, en une prise chaque jour en continu jusqu'à ce que vous ou votre oncologue décidiez de l'arrêter pour efficacité insuffisante ou pour des effets indésirables inattendus ou excessifs éventuels.

La prise doit être faite à jeun, c'est-à-dire jusqu'à 30 minutes avant ou au moins 2 heures après un repas.

Compte tenu des données précédentes, une stabilisation, voire une diminution de la maladie est attendue, mais pour une durée possiblement limitée.

Ce médicament a déjà été évalué chez des patients adultes et a été bien toléré. Parmi les effets secondaires notables, ceux d'origine digestive (nausées, vomissements, diarrhée), la fatigue et les altérations du nombre de cellules

sanguines ont été décrits comme les plus fréquents. La table ci-dessous décrit les effets secondaires rapportés chez les patients traités par Birabresib (N= 9).

*Table 2 Effets Indésirables et fréquence*

<b>Effets indésirables</b>	<b>%</b>
Gastro-intestinal	
.- Diarrhée	10
.- Nausées	25
.- Vomissement	20
.- Diminution de l'appétit	20
.- Dysgueusie	15
Constitutionnel	
.- Fatigue	15
Hématologique	
.- Anémie	5
.- Thrombopénie	5
Biologique	
.- Déficit en facteur VII	20

- La dysgueusie est une modification du goût des aliments et des liquides ingérés,
- L'anémie est une baisse de l'hémoglobine dans le sang, liée à une altération des globules rouges,
- La thrombopénie est une baisse du nombre de plaquettes dans le sang, pouvant conduire à des saignements,
- Le déficit en facteur VII est une anomalie de l'hémostase, c'est-à-dire de la capacité du sang à créer des caillots sanguins en cas de saignement.

**À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?**

Comme il existe peu de recul sur l'utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique et suivi des patients (PUT-SP) disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d'effets indésirables.

**À chaque consultation**

Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données à caractère personnel sur votre santé.

**Chez vous, entre les consultations**

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

**Traitement de vos données à caractère personnel**

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'un PUT implique le recueil de données à caractère personnel concernant votre santé.

Il vous sera proposé par votre médecin que les données de tolérance et d'efficacité du médicament que vous recevez soient collectées de façon anonyme dans l'étude STING. Un document à part d'information vous sera remis. Le recueil de ces informations n'est pas obligatoire pour avoir accès au médicament Birabresib.

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

## **B. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières**

### **Modalités de signalement des effets indésirables par le ou la patient(e)**

Dans l'éventualité où un effet indésirable surviendrait, il faudra que vous en informiez immédiatement votre oncologue qui avisera avec vous les mesures à prendre. Ces données seront recueillies pour tous les patients au fur et à mesure dans le cadre de la surveillance de la tolérance de cette prescription.

Votre médecin oncologue est responsable de l'administration et de la surveillance de ce traitement.

Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

### **Qui déclare ?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

### **Que déclarer ?**

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur

médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière : toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente, toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente), toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit, toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ; toute situation jugée pertinente de déclarer.

### **Quand déclarer ?**

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

### **Comment et à qui déclarer ?**

#### **Pour les professionnels de santé :**

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-SP auprès du laboratoire.

#### **Pour les patients et/ou des associations de patients :**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

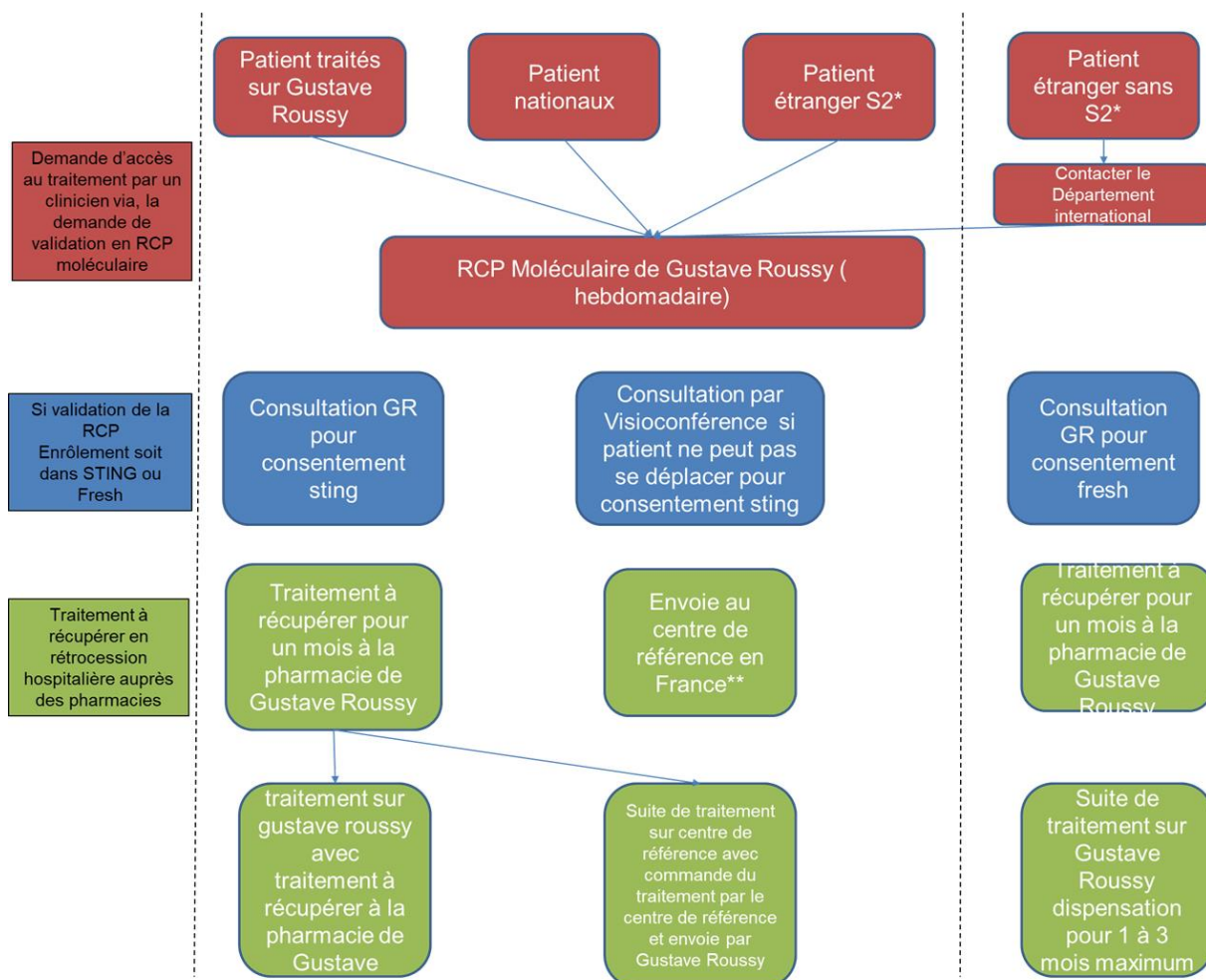
## **C. Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition de Birabresib**

### **Circuit**

1. Le compte-rendu du diagnostic par IHC, FISH ou NGS d'une tumeur NUT est adressé au médecin oncologue qui confirme le diagnostic de tumeur NUT
2. Discussion en RCP moléculaire de Gustave Roussy (avec présence d'au moins 3 médecins de spécialité distincte) La RCP moléculaire de Gustave Roussy (maud.ngocamus@gustaveroussy.fr, laetitia.millier@gustaveroussy.fr) se réunit chaque semaine pour discuter et harmoniser la prise en charge des patients en fonction du profilage moléculaire de leurs tumeurs. Des cas, nationaux ou internationaux, provenant de Gustave Roussy ainsi que d'autres centres hospitaliers y sont présentés et discutés.
3. Recommandation de traitement par la RCP à partir de l'histoire de la maladie, des traitements antérieurs et des informations moléculaires disponible
4. Si le traitement proposé est Birabresib, la recommandation écrite issue de la RCP moléculaire de Gustave Roussy est envoyée au médecin oncologue référent du/de la patiente et l'information est envoyée en parallèle à la PUI de Gustave Roussy.
5. Le médecin informe le/la patient(e) ou les parents et lui/leur explique la participation à STING lors d'une consultation inaugurale à Gustave Roussy. Il recueille sa/leur non-opposition à la collecte des données par la signature du consentement éclairé du programme FRESH. Un Data Transfer Agreement peut être mis en place pour la collection des données.  
Une téléconsultation peut être proposé si le patient ne peut pas se déplacer.
6. Après information des parents ou du/de la patient (e), le médecin prescrit Birabresib selon le PUT et l'ordonnance est envoyée à la PUI de Gustave Roussy avec la recommandation de la RCP.
7. Les unités thérapeutiques (traitement pour un mois) sont envoyées par la PUI de Gustave Roussy à la PUI de l'hôpital où le/la patient (e) est pris (e) en charge.
8. La PUI de l'hôpital met à disposition du patient le traitement par rétrocession
9. Les demandes de renouvellement mensuelles sont faites par le médecin référent selon le même circuit sans nouvelle évaluation par la RCP moléculaire nationale



10. Après l'initiation du traitement le médecin enregistre le/la patient(e) dans STING et y renseigne le suivi médical et l'évaluation thérapeutique selon les modalités du PUT.



#### **Schéma globale du circuit Birabresib.**

\*pour les patients étrangers qui ne pourraient pas bénéficier d'un formulaire S2, le département internationale de Gustave Roussy doit être contactée [secretariat.di@gustaveroussy.fr](mailto:secretariat.di@gustaveroussy.fr), afin d'adresser les dossiers en RCP moléculaire.

\*\*Pour pouvoir envoyer le traitement à un centre Français, celui-ci doit avoir une convention de sous-traitance avec la pharmacie de Gustave Roussy. Pour cela il peut contacter : [pharmacie.preparatoire@gustaveroussy.fr](mailto:pharmacie.preparatoire@gustaveroussy.fr). Les modalités de facturation et remboursement suivent ensuite le circuit classique via les conventions de sous-traitance et les circuits de rétrocessions

#### **Validation et recommandation par la RCP moléculaire de Gustave Roussy**

La RCP moléculaire de Gustave Roussy se réunit une fois par semaine pour discuter des indications thérapeutiques de traitement médicamenteux en fonction des résultats d'analyse moléculaire pour les patients en rechute. Il s'agit d'une

RCP nationale réalisée sur Gustave Roussy. Les cas cliniques des patients de Gustave Roussy et d'autres centres hospitalières (nationaux) sont discutés.

Contact : [birabresib@gustaveroussy.fr](mailto:birabresib@gustaveroussy.fr)

[maud.ngocamus@gustaveroussy.fr](mailto:maud.ngocamus@gustaveroussy.fr), [laetita.millier@gustaveroussy.fr](mailto:laetita.millier@gustaveroussy.fr)

En pratique, un formulaire est adressé au contact de la RCP. Le médecin du/de la patiente est invité par participé à la discussion. Une recommandation écrite est adressée au médecin traitant.

## **D. Formulaire RCP moléculaire**

Le formulaire est à remplir sur Redcap Gustave Roussy

### Informations Administratives du Patient

#### **Date de la demande**

#### **Etablissement du Médecin demandeur:**

Gustave Roussy ☐

Autre ☐

#### **Comité:**

Dermatologie ☐

Digestif ☐

Divers-Sans porte d'entrée (ACUP) ☐

Divers Personnel ☐

Essais Precoces ☐

Gynecologie ☐

Hematologie ☐

Neurologie ☐

Oncogénétique ☐

ORL ☐

Pédiatrie ☐

Poumon ☐

Sarcomes et tumeurs mesenchymateuses ☐

Sein ☐

Tumeurs endocrines ☐

Genito-urinaire ☐

#### **Nom du Patient**

#### **Prénom du Patient**

#### **Sexe**

#### **Date de Naissance**

#### **N° de Dossier (NIP)**

#### **Médecin Référent**

#### **Fiche rempli par (si différent médecin référent)**

Pathologie Cancéreuse

**Consentement(s) signé(s) pour le protocole(s)**

**Spécialité:**

- ACUP ☐
- Dermatologie ☐
- Digestif ☐
- Endocrinologie ☐
- Gynécologie ☐
- Neurologie ☐
- ORL ☐
- Sarcomes ☐
- Sein ☐
- Thoracique ☐
- TNE ☐
- Urologie ☐
- Hématologie ☐
- Pédiatrie ☐

**Localisation de la tumeur primitive:**

**Histologie**

**OMS actuel**

- 0 ☐
- 1 ☐
- 2 ☐
- 3 ☐
- 4 ☐

**Métastatique**

- Oui ☐
- Non ☐

**Métastase(s) cérébrale(s)**

- Oui ☐
- Non ☐

**Autre Cancer actif concomitant**

Oui ☐

Non ☐

Traitement à la date de création de la fiche

**Nombre de lignes de traitements ANTERIEURES (uniquement métastatiques)**

**Pour chaque ligne de traitement :**

Molécule : *spécifier*

**Ligne de traitement anti-cancéreux en cours :**

Molécule : *spécifier*

**Situation du patient à la date de demande de passage en RCP moléculaire**

Avant tout traitement métastatique

Avant le traitement actuel

En cours de traitement actuel

En cours de traitement actuel (patient stable ou en réponse)

En cours de traitement actuel (patient en progression)

Après traitement actuel ou en Pause ou en surveillance

**Mutations connues (portraits moléculaires antérieurs) :**

**Commentaires libres :**

## E. Fiche du produit

### Conditionnement :

Gélules dosées à 20 mg de Birabresib, préparées par la PUI de Gustave Roussy

Les gélules sont de taille n°4 (formulation adaptée aux pts qui ne peuvent pas avaler en cours de développement)

Toutes les préparations se conservent à température ambiante.

### Posologie et modalité d'administration

- Chez l'adulte, 80 mg par voie orale à jeun une fois par jour en continue
- Chez l'enfant et l'adolescent, 40 mg/m<sup>2</sup> par voie orale à jeun une fois par jour

Adaptation de la posologie du birabresib en population pédiatrique :

Patient poids (kg)	posologie théorique	nombre de gélules / jour	posologie réelle	delta posologique
15	20	1	20	0
20	24	1	20	-17%
25	33	2	40	21%
30	40	2	40	0%
35	46	2	40	-15%
40	53	3	60	12%
45	60	3	60	0%
50	67	3	60	-11%
55	73	4	80	9%
60	80	4	80	0%

Les gélules ne doivent être ni ouvertes ni écrasées. A avaler avec du liquide.

### Précautions d'emploi / mises en garde

#### Critères d'initiation de traitement :

- Bilan hépatique et rénal normal
- Nombre absolu de neutrophiles > 1.5 x 10<sup>9</sup>/l et de plaquettes > 100 x 10<sup>9</sup>/l et hémoglobine > 8g/dL

Un ECG est réalisé avant le début du traitement et à la visite de fin de traitement chez tous les patients.

#### Interactions médicamenteuses

Les substances suivantes sont interdites : avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis, bocéprévir, clarithromycine, conivaptan, jus

de pamplemousse, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, tipranavir, voriconazole.

Les substances suivantes doivent être évitées : amobarbital, dexaméthasone, éfavirenz, felbamate, névirapine, oméprazole, phénobarbital, pioglitazone, primidone, rifabutine, tamoxifène, troglitazone, atazanavir, amiodarone, amprénavir, aprépitant, cimétidine, cyclosporine, darunavir, delavirdine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, miconazole, suboxone, vérapamil, phénobarbital, rifampicine, kétoconazole, méthoxsalène, pilocarpine, tranlycypromine, coumarine, halothane, losigamone, méthoxyflurane, nicotine, quinoléine, SM-12502, acide valproïque.

## **Contraception**

### Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Il doit être conseillé aux femmes susceptibles de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par Birabresib. Les patientes doivent utiliser une méthode efficace de contraception (méthodes associées à un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 1 mois après la dernière dose. Les hommes dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible d'être enceinte doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement par Birabresib et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

### Grossesse

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte permettant d'éliminer un risque associé au produit.

Les femmes en âge de procréer doivent faire un test sanguin de grossesse, dans les 72 heures avant de débiter un traitement par Birabresib.

### Allaitement

On ne sait pas si Birabresib est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets de Birabresib sur l'enfant allaité ou la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, les femmes

ne doivent pas allaiter au cours du traitement et pendant les 2 mois après la prise de la dernière dose.

### Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'effet de Birabresib sur la fertilité humaine.

### **Prise en charge des toxicités**

Une interruption de l'administration, une diminution de dose ou une suspension définitive peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle selon le tableau ci-dessous :

<b>Dose initiale</b>	<b>Grade de toxicité</b>	<b>Management</b>	<b>Ajustement de dose</b>
80mg	3*	Suspension jusqu'à résolution Traitement symptomatique si applicable	<i>Après résolution au grade ≤1 (première apparition de la toxicité), diminution au palier 60 mg : 40mg le matin et 20mg le soir (40mg- 0 – 20mg)</i>  <i>Si deuxième apparition de la toxicité : Suspension définitive</i>
60mg	3*	Suspension jusqu'à résolution Traitement symptomatique si applicable	<i>Après résolution au grade ≤1 (première apparition de la toxicité), diminution au palier 40mg : 20mg le matin et 20mg le soir (20mg- 0 – 20mg)</i>  <i>Si deuxième apparition de la toxicité : Suspension définitive</i>
40mg	3*	Suspension jusqu'à résolution	<i>Après résolution au grade ≤1 (première</i>



		Traitement symptomatique si applicable	<i>apparition de la toxicité</i> ), diminution au pallier 20mg : 20mg en une prise le matin (20mg-0-0)  <i>Si deuxième apparition de la toxicité</i> : Suspension définitive
Toutes les doses	4*	Suspension définitive	Suspension définitive

Adaptation de la posologie du birabresib selon toxicité

*\*Hors bilan biologique ou hématologique asymptomatique*