



XALKORI 200mg, gélules

XALKORI 250mg, gélules

Boite de 60

Crizotinib

Date : 10/2020, V0.05

Marché de référence : États-Unis

Tunisie

Mention Légale Longue

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XALKORI 200mg, gélules

XALKORI 250mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

XALKORI 200 mg gélules

Chaque gélule contient 200 mg de crizotinib.

XALKORI 250 mg gélules

Chaque gélule contient 250 mg de crizotinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules de 250 mg

Gélule en gélatine dure, de taille 0, dotée d'une coiffe et d'un corps rose opaques, et portant l'inscription « Pfizer » sur la coiffe et l'inscription « CRZ 250 » sur le corps.

Gélules de 200 mg

Gélule en gélatine dure, de taille 1, dotée d'une coiffe blanche opaque et d'un corps rose opaque, et portant l'inscription « Pfizer » sur la coiffe et l'inscription « CRZ 200 » sur le corps.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

XALKORI est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique dont les tumeurs sont de type ALK (kinase du lymphome anaplasique) positif, comme détecté par un test approuvé par la FDA.

4.2 Posologie et mode d'administration

Sélection des patients

Sélectionnez les patients pour le traitement d'un CPNPC métastatique avec XALKORI en fonction de la présence d'une positivité ALK dans les spécimens tumoraux [voir *Études cliniques*].

Des informations sur les tests approuvés par la FDA pour la détection de réorganisations d'ALK dans le CPNPC sont disponibles sur <http://www.fda.gov/companiondiagnostics>.

Posologie recommandée

La posologie recommandée de XALKORI est de 250 mg par voie orale, deux fois par jour, pendant ou en dehors des repas, jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement.

Les gélules doivent être avalées telles quelles. Si une dose de XALKORI a été oubliée, elle doit être rattrapée, à moins que la prise de la dose suivante ne soit prévue dans un laps de temps maximal de 6 heures. Si le patient vomit après avoir pris sa dose de XALKORI, prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Les réductions de dose recommandées sont les suivantes :

- Premier ajustement posologique : XALKORI 200 mg par voie orale, deux fois par jour
- Deuxième ajustement posologique : XALKORI 250 mg par voie orale, une fois par jour
- Arrêt définitif si intolérance à XALKORI 250 mg par voie orale, une fois par jour.

Les ajustements posologiques en cas d'effets indésirables pour XALKORI sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Ajustement posologique de XALKORI – Toxicités hématologiques^a

Gravité de l'effet indésirable ^b	Ajustement posologique de XALKORI
Grade 3	Interruption jusqu'à récupération d'un grade \leq 2, puis reprise à la même posologie
Grade 4	Interruption jusqu'à récupération d'un grade \leq 2, puis reprise à une posologie plus faible

^a Sauf lymphopénie (dans la mesure où elle n'est pas associée à des événements cliniques tels que, par exemple, des infections opportunistes).

^b Grade défini selon la terminologie National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.

Un bilan de la numération globulaire complète, notamment la numération différentielle des globules blancs, doit être réalisé mensuellement et comme indiqué cliniquement, et plus fréquemment si des anomalies de grade 3 ou 4 sont observées ou en cas de fièvre ou d'infection.

Tableau 2. Ajustement posologique de XALKORI – Toxicités non hématologiques

Gravité de l'effet indésirable ^a	Ajustement posologique de XALKORI
Hépatotoxicité [voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi]	
Alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), avec une bilirubine totale inférieure ou égale à 1,5 fois la LSN	Interruption jusqu'au retour aux valeurs initiales ou à des valeurs inférieures ou égales à 3 fois la LSN, puis reprise à la posologie inférieure suivante.
ALAT ou ASAT supérieures à 3 fois la LSN, avec une bilirubine totale supérieure à 1,5 fois la LSN (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêt définitif.
Pneumopathie interstitielle (Pneumonite) [Voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi]	
Toute pneumopathie interstitielle/pneumonite	Arrêt définitif

médicamenteuse, tous grades confondus	
Allongement de l'intervalle QT [Voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi]	
Intervalle QT corrigé selon la fréquence cardiaque (QTc) supérieur à 500 ms sur au moins 2 électrocardiogrammes (ECG) distincts	Interruption jusqu'au retour aux valeurs initiales ou à un intervalle QTc inférieur à 481 ms, puis reprise à la posologie inférieure suivante.
Intervalle QTc supérieur à 500 ms ou variation supérieure ou égale à 60 ms par rapport aux valeurs initiales, avec torsade de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe ou signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêt définitif
Bradycardie [Voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi]	
Bradycardie ^p (symptomatique, peut-être sévère et significative sur le plan clinique, intervention médicale indiquée)	<p>Interruption jusqu'au retour d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque de 60 bpm ou plus.</p> <p>Évaluation des traitements concomitants connus pour provoquer une bradycardie, ainsi que des médicaments antihypertenseurs.</p> <p>Si un médicament concomitant contributif est identifié et arrêté, ou si la posologie est ajustée, reprise du traitement à la dose précédente jusqu'au retour d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque de 60 bpm ou plus.</p> <p>Si aucun médicament concomitant contributif n'est identifié, ou si le médicament concomitant contribuant n'est pas arrêté ou sa posologie n'est pas ajustée, reprise du traitement à une dose plus faible jusqu'au retour d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque de 60 bpm ou plus.</p>
Bradycardie ^{b,c} (conséquences potentiellement mortelles, intervention urgente indiquée)	<p>Arrêt définitif si aucun médicament concomitant contributif n'est identifié.</p> <p>Si un médicament concomitant contributif est identifié et arrêté, ou si la posologie est ajustée, reprise du traitement à la dose de 250 mg une fois par jour jusqu'au retour d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque de 60 bpm ou plus, avec surveillance fréquente.</p>
Perte visuelle sévère [Voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi]	
Perte visuelle (affection oculaire de grade 4)	Interruption pendant l'évaluation de la perte visuelle sévère

^a Grade défini selon les critères du National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0

^b Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm).

° Arrêt définitif pour prévenir toute récurrence.

Ajustements posologiques en cas d'insuffisance hépatique modérée et sévère

La posologie recommandée de XALKORI chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée [aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou bilirubine totale supérieures à 1,5 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et inférieures ou égales à 3 fois la LSN] est de 200 mg par voie orale, deux fois par jour.

La posologie recommandée de XALKORI chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère [ASAT et/ou bilirubine totale supérieures à 3 fois la LSN] est de 250 mg par voie orale, une fois par jour [voir *Utilisation chez des patients spécifiques, Propriétés pharmacologiques*].

Ajustements posologiques en cas d'insuffisance rénale sévère

La posologie recommandée de XALKORI chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine (CL_{cr}) inférieure à 30 ml/min, calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault modifiée] ne nécessitant pas de dialyse est de 250 mg par voie orale, une fois par jour [voir *Utilisation chez des patients spécifiques, Propriétés pharmacologiques*].

Ajustement posologique en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A

Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A est inévitable, réduire la dose de XALKORI à 250 mg par voie orale, une fois par jour [voir *Interactions médicamenteuses (4.5)*]. Après interruption d'un inhibiteur puissant du CYP3A, reprendre la dose de XALKORI administrée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP3A.

4.3 Contre-indications

Aucune

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité médicamenteuse d'issue fatale est apparue chez 0,1 % des 1 719 patients traités par XALKORI dans les essais cliniques [voir *Effets indésirables*]. Des élévations concomitantes de l'ALAT ou de l'ASAT ≥ 3 fois la LSN et de la bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN, sans augmentation de la phosphatase alcaline, ont été observées chez < 1 % des patients traités par XALKORI. Des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT > 5 fois la LSN ont été observées chez, respectivement, 11 % et 6 % des patients. Un pour cent (1,0 %) des patients ont nécessité un arrêt définitif en raison d'une élévation des transaminases. Les augmentations des transaminases sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement.

Surveillance de la fonction hépatique à l'aide de tests, notamment des dosages de l'ALAT, l'ASAT et de la bilirubine totale, toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois et selon les besoins cliniques, avec un renouvellement plus fréquent des tests pour rechercher une élévation des transaminases hépatiques, de la

phosphatase alcaline ou de la bilirubine totale chez les patients qui présentent des transaminases augmentées. Interruption, réduction de la posologie ou arrêt définitif de XALKORI en cas d'hépatotoxicité comme recommandé [voir Posologie et mode d'administration et Effets indésirables].

Pneumopathie interstitielle/Pneumonite

Une pneumopathie interstitielle (PI)/pneumonite sévère et potentiellement mortelle ou d'issue fatale peut apparaître chez les patients traités par XALKORI. Dans les essais cliniques (n = 1 719), 2,9 % des patients traités par XALKORI ont développé une PI de tout grade, 1,0 % des patients ont développé une PI de grade 3 ou 4 et 0,5 % ont développé une PI d'issue fatale [voir Effets indésirables]. La pneumopathie interstitielle est généralement apparue dans les 3 mois suivant le début du traitement par XALKORI.

Surveiller les patients pour détecter l'apparition de symptômes pulmonaires évocateurs d'une PI/pneumonite. Les autres causes potentielles de PI/pneumonite doivent être éliminées et le traitement par XALKORI doit être définitivement arrêté chez les patients développant une PI/pneumonite liée au médicament [voir Posologie et mode d'administration et Effets indésirables].

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QTc peut survenir chez les patients traités par XALKORI. Dans les essais cliniques, 2,1 % des 1 616 patients présentaient un intervalle QTcF (QT corrigé pour la fréquence cardiaque selon la méthode Fridericia) supérieur ou égal à 500 ms et 5 % des 1 582 patients présentaient un allongement par rapport à l'intervalle QTc F initial supérieur ou égal à 60 ms à l'évaluation automatisée des ECG.

Éviter d'administrer XALKORI aux patients souffrant du syndrome du QT long congénital. Une surveillance avec ECG et dosages des électrolytes doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie, des perturbations électrolytiques ou qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Interruption, réduction de la posologie ou arrêt définitif de XALKORI en cas d'allongement de l'intervalle QT/QTc comme recommandé [voir Posologie et mode d'administration, Propriétés pharmacologiques].

Bradycardie

Une bradycardie symptomatique peut apparaître chez les patients sous XALKORI. Dans les essais cliniques, une bradycardie est apparue chez 13 % des 1 719 patients traités par XALKORI. Une syncope de grade 3 est survenue chez 2,4 % des patients traités par XALKORI et 0,6 % des patients sous chimiothérapie [voir Effets indésirables].

L'utilisation de XALKORI en association avec d'autres médicaments connus pour provoquer une bradycardie (par ex., bêta-bloquants, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, clonidine et digoxine) doit être évitée dans la mesure du possible. Surveillance régulière de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. En cas de bradycardie, réexaminer l'utilisation des médicaments concomitants connus pour provoquer une bradycardie. Interruption, réduction de la posologie ou arrêt définitif de XALKORI en cas de bradycardie, comme recommandé [voir Posologie et mode d'administration].

Perte visuelle sévère

Dans tous les essais cliniques, l'incidence de l'altération du champ visuel de grade 4 avec perte de la vision était de 0,2 % des 1 719 patients [voir Effets indésirables]. Des cas

d'atrophie optique et d'affection du nerf optique ont été rapportés comme causes potentielles de perte visuelle.

Arrêter XALKORI chez les patients présentant une perte visuelle sévère d'apparition récente (meilleure vision corrigée inférieure à 20/200 à l'un ou les deux yeux). Pratiquer un examen ophtalmologique composé de la meilleure acuité visuelle corrigée, des photographies de la rétine, des champs visuels, d'une tomographie par cohérence optique (TCO) et d'autres évaluations nécessaires en cas de perte visuelle sévère d'apparition récente. Il n'existe pas suffisamment d'informations pour caractériser les risques de reprise de XALKORI chez les patients souffrant d'une perte visuelle sévère ; la décision de réinstaurer le traitement par XALKORI doit tenir compte des bénéfices potentiels pour le patient.

Toxicité embryo-fœtale

Du fait de son mécanisme d'action, XALKORI peut entraîner des lésions fœtales en cas d'administration à des femmes enceintes. Dans des études sur la reproduction animale, l'administration par voie orale du crizotinib à des rates gravides pendant l'organogenèse, à des expositions similaires à celles observées avec la dose maximale recommandée chez l'homme, a entraîné une toxicité pour l'embryon et le fœtus. Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Inviter les femmes en âge de procréer à utiliser une contraception efficace pendant le traitement par XALKORI et au moins 45 jours suivant la dernière dose. Demander aux hommes ayant des partenaires de sexe féminin en âge de procréer d'utiliser des préservatifs pendant le traitement par XALKORI et pendant au moins 90 jours après la dernière dose [voir *Utilisation chez des patients spécifiques et, Toxicologie non clinique*].

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

Effet d'autres médicaments sur XALKORI

Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A

L'administration concomitante de crizotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du crizotinib [voir *Pharmacologie clinique*], ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables de XALKORI. Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A est inévitable, réduire la posologie de XALKORI [voir *Posologie et mode d'administration*]. Éviter le pamplemousse et le jus de pamplemousse qui peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du crizotinib. Faire preuve de vigilance lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A.

Inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante de crizotinib avec des inducteurs puissants du CYP3A entraîne une baisse des concentrations plasmatiques du crizotinib [voir *Pharmacologie clinique*], ce qui peut réduire l'efficacité de XALKORI. L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée.

Effet de XALKORI sur d'autres médicaments

Substrats de CYP3A

L'administration concomitante de crizotinib augmente les concentrations plasmatiques des substrats de CYP3A

Le [voir *Pharmacologie clinique*].], ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables de ces substrats. Il convient d'éviter l'administration de XALKORI avec des substrats de CYP3A si des modifications de la concentration minimale peuvent provoquer de graves effets indésirables. Si l'utilisation concomitante de XALKORI est inévitable, diminuer la posologie des substrats de CYP3A conformément à l'étiquetage du produit approuvé.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

XALKORI peut allonger l'intervalle QT/QTc. Éviter l'utilisation concomitante de XALKORI et de médicaments qui allongent l'intervalle QT [voir *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Pharmacologie clinique*].

Médicaments qui provoquent une bradycardie

XALKORI peut provoquer une bradycardie. Éviter l'utilisation concomitante de XALKORI et de médicaments qui provoquent une bradycardie (par exemple, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, clonidine et digoxine) [voir *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*].

4.6 Utilisation chez des patients spécifiques

Grossesse

Résumé des risques

D'après les conclusions d'études réalisées chez les animaux et du fait de son mécanisme d'action, XALKORI peut entraîner des lésions fœtales en cas d'administration à des femmes enceintes [voir *Pharmacologie clinique*]. Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de XALKORI pendant la grossesse. Dans les études sur la reproduction animale, l'administration par voie orale du crizotinib à des rates gravides pendant l'organogenèse, à des expositions similaires à celles attendues avec la dose maximale recommandée chez l'homme, a entraîné une toxicité pour l'embryon et le fœtus (voir *Données*). Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus.

Dans la population générale des États-Unis, le risque général estimé d'anomalie congénitale et de fausse-couche dans les grossesses cliniquement identifiées est de 2 à 4 % et 15 à 20 %, respectivement.

Données

Données animales

Le crizotinib a été administré à des rates et des lapines gravides en phase d'organogénèse pour étudier ses effets sur le développement embryon-fœtal. La perte postimplantation a été plus élevée à des doses ≥ 50 mg/kg/jour (environ 0,6 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC) chez la rate. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates à des doses allant jusqu'à la dose toxique pour les mères de 200 mg/kg/jour (environ 2,7 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC) ou chez les lapines à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (environ 1,6 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC), en dépit de la baisse observée du poids du corps fœtal à ces doses.

Allaitement

Résumé des risques

Il n'existe pas de données concernant le passage de crizotinib ou de ses métabolites dans le lait maternel humain ou les effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait maternel. Compte tenu du potentiel d'effets indésirables graves chez les enfants allaités, conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par XALKORI et pendant 45 jours après la dernière dose.

Femmes et hommes en âge de procréer

Tests de grossesse

Vérifier l'état de grossesse des femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par XALKORI [voir *Utilisation chez des patients spécifiques*].

Contraception

XALKORI peut nuire au fœtus en cas d'administration à une femme enceinte [voir *Utilisation chez des patients spécifiques*].

Femmes

Inviter les femmes en âge de procréer à utiliser une contraception efficace pendant le traitement par XALKORI et au moins 45 jours après la dernière dose.

Hommes

Compte tenu du potentiel de génotoxicité, inviter les hommes dont les partenaires féminines sont en âge de procréer à utiliser des préservatifs pendant le traitement par XALKORI et au moins 90 jours après la dernière dose [voir *Toxicologie non clinique*].

Infertilité

Sur la base des résultats observés sur les organes de reproduction des animaux, XALKORI peut induire une diminution de la fertilité chez les femmes et les hommes en âge de procréer. On ne sait pas si ces effets sur la fertilité sont réversibles [voir *Toxicologie non clinique*].

Utilisation en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du XALKORI chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Données de toxicité chez les animaux juvéniles

Une diminution de la formation osseuse des os longs en croissance a été observée chez des rats juvéniles à la dose de 150 mg/kg/jour après une administration quotidienne pendant 28 jours (environ 5,4 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC). D'autres toxicités potentiellement préoccupantes pour les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez les animaux juvéniles.

Utilisation en gériatrie

Parmi les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique traités par XALKORI dans les études cliniques sur XALKORI (n = 1 669), 16 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 3,8 %

étaient âgés de 75 ans ou plus. Globalement, aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Les concentrations de crizotinib ont augmenté chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée préexistante (ASAT et/ou bilirubine totale supérieures à 1,5 fois la LSN et inférieures ou égales à 3 fois la LSN) ou sévère (ASAT et/ou bilirubine totale supérieures à 3 fois la LSN) [voir *Pharmacologie clinique*]. Réduire la posologie de XALKORI chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère [voir *Posologie et administration*]. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère préexistante (ASAT > la LSN et bilirubine totale inférieure ou égale à 1 fois la LSN ou ASAT et/ou bilirubine totale supérieures à 1 fois la LSN mais inférieures ou égales à 1,5 fois la LSN).

Insuffisance rénale

Une exposition accrue au crizotinib a été observée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère préexistante (Cl_{Cr} inférieure à 30 ml/min calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault modifiée) ne nécessitant pas une dialyse, réduire par conséquent la posologie de XALKORI chez ces patients [voir *Posologie et mode d'administration et Pharmacologie clinique*]. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{Cr} de 30 à 89 ml/min).

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

XALKORI peut entraîner des troubles de la vision, des étourdissements et de la fatigue. Si vous présentez l'un de ces symptômes, évitez de conduire, d'utiliser des machines ou d'effectuer une activité exigeant d'être alerte.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables significatifs sur le plan clinique suivants sont décrits ailleurs dans l'étiquetage :

- Hépatotoxicité [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*]
- Pneumopathie interstitielle/pneumonite [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*]
- Allongement de l'intervalle QT [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*]
- Bradycardie [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*]
- Perte visuelle sévère [voir *Mises en garde et précautions d'emploi*]

Expérience clinique

Dans la mesure où les essais cliniques sont menés dans des conditions largement variables, les taux d'effets indésirables dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement aux taux d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante.

Les données de la rubrique Mises en garde et précautions d'emploi reflètent l'exposition à XALKORI des 1 719 patients ayant reçu XALKORI 250 mg deux fois par jour dans le cadre des études 1 (incluant 109 patients supplémentaires venus du bras de référence), 2 et 3, un essai à bras unique (n = 1 063) sur le CPNPC ALK-positif, ainsi qu'une cohorte d'extension d'une étude de détermination de dose supplémentaire sur le CPNPC ALK-positif (n = 154).

Les données décrites ci-dessous se basent essentiellement sur 343 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ayant reçu XALKORI 250 mg par voie orale, deux fois par jour dans le cadre de 2 essais randomisés, contrôlés contre substance active, menés en ouvert (études 1 et 2).

Troubles visuels, nausées, diarrhées, vomissements, œdèmes, constipation, élévation des transaminases, fatigue, diminution de l'appétit, infection des voies respiratoires supérieures, étourdissements et neuropathie sont les effets indésirables les plus fréquents associés à XALKORI (≥ 25 %).

CPNPC ALK-positif métastatique jamais traité – Étude 1 (PROFIL 1014)

Les données présentées dans le tableau 3 proviennent de 340 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour leur maladie avancée et ayant reçu un traitement dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé, contrôlé contre substance active et mené en ouvert (Étude 1). Les patients du bras XALKORI (n = 171) ont reçu XALKORI 250 mg par voie orale, deux fois par jour, jusqu'à progression de la maladie documentée, intolérance au traitement ou jusqu'à ce que l'investigateur juge que le patient ne présentait plus de bénéfice clinique. En tout, 169 patients du bras de chimiothérapie ont reçu du pémétréxed à 500 mg/m² avec du cisplatine à 75 mg/m² (n = 91) ou du carboplatine à une dose calculée pour produire une ASC de 5 ou 6 mg×min/ml (n = 78). La chimiothérapie était administrée par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles, en l'absence de toxicités dose-limitantes associées à la chimiothérapie. Après 6 cycles, les patients sont restés dans l'étude sans autre traitement anticancéreux, et les évaluations tumorales ont continué jusqu'à progression de la maladie documentée.

La durée médiane du traitement à l'étude était de 10,9 mois pour les patients du bras XALKORI et de 4,1 mois pour les patients du bras de chimiothérapie. La durée médiane du traitement était de 5,2 mois pour les patients recevant XALKORI après une chimiothérapie. L'âge médian des 340 patients traités dans l'étude 1 était de 53 ans ; 16 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans. En tout, 62 % des patients étaient des femmes et 46 % d'origine asiatique.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 34 % des patients traités par XALKORI. Les événements indésirables graves le plus souvent rapportés chez les patients traités par XALKORI étaient la dyspnée (4,1 %) et l'embolie pulmonaire (2,9 %). Des événements indésirables d'issue fatale sont apparus chez 2,3 % des patients sous XALKORI, notamment un choc septique, une insuffisance respiratoire aiguë et une acidocétose diabétique.

Des diminutions de la dose en raison d'effets indésirables ont été nécessaires chez 6 % des patients traités par XALKORI. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité une diminution de la dose chez ces patients étaient les nausées (1,8 %) et l'élévation des transaminases (1,8 %).

Le traitement par XALKORI a été arrêté définitivement en raison d'effets indésirables chez 8 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement chez les patients sous XALKORI étaient l'élévation des transaminases (1,2 %), l'hépatotoxicité (1,2 %) et la PI (1,2 %).

Les tableaux 3 et 4 répertorient les effets indésirables et les anomalies biologiques fréquemment apparus chez les patients traités par XALKORI.

Tableau 3. Effets indésirables rapportés à une incidence plus élevée ($\geq 5\%$ pour les effets de tous grades ou $\geq 2\%$ pour les effets de grade 3-4) avec XALKORI qu'avec la chimiothérapie dans l'étude 1[†]

Effet indésirable	XALKORI (N = 171)		Chimiothérapie (Pémétréxed/cisplatine ou pémétréxed/carboplatine) (N = 169)	
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
Cardiaque				
Bradycardie ^a	14	1	1	0
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	6	2	2	0
Oculaire				
Troubles de la vision ^b	71	1	10	0
Gastro-intestinal				
Diarrhée	61	2	13	1
Vomissements	46	2	36	3
Constipation	43	2	30	0
Douleur abdominale ^c	26	0	12	0
Dyspepsie	14	0	2	0
Dysphagie	10	1	2	1
Œsophagite ^d	6	2	1	0
Général				
Œdème ^e	49	1	12	1
Fièvre	19	0	11	1
Infections				
Infection des voies respiratoires supérieures ^f	32	0	12	1
Investigations				
Prise de poids	8	1	2	0
Musculo-squelettique et systémique				
Douleur aux extrémités	16	0	7	0
Spasme musculaire	8	0	2	1
Système nerveux				
Dysgueusie	26	0	5	0
Céphalées	22	1	15	0
Étourdissements ^g	18	0	10	1

[†] Effets indésirables classés selon NCI CTCAE version 4.0.

Comprend les cas rapportés sous les termes associés :

^a Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale).

^b Troubles visuels (diplopie, photophobie, photopsie, baisse de l'acuité visuelle, vue brouillée, corps flottants du vitré, atteinte visuelle).

^c Douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale).

^d Œsophagite (œsophagite, ulcère œsophagien).

^e Œdème (œdème, œdème périphérique, œdème du visage, œdème généralisé, gonflement local, œdème périorbitaire).

^f Infection des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures).

^g Étourdissements (troubles de l'équilibre, étourdissements, étourdissements posturaux, pré-syncope).

Les autres effets indésirables survenant à une incidence globale comprise entre 1 % et 60 % chez les patients sous XALKORI incluaient nausées (56 %), diminution de l'appétit (30 %), fatigue (29 %), neuropathie (21 % ; troubles de la démarche, hypoesthésie, faiblesse musculaire, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésies, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie, troubles sensoriels), rash (11 %), kyste rénal (5 %), PI (1 % ; PI, pneumonite), syncope (1 %) et testostérone sanguine diminuée (1 % ; hypogonadisme).

Tableau 4. Anomalies biologiques avec une apparition d'effets de grade 3 ou 4 chez ≥ 4 % des patients sous XALKORI

Anomalie biologique	Crizotinib		Chimiothérapie	
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
Hématologie				
Neutropénie	52	11	59	16
Lymphopénie	48	7	53	13
Chimie				
Augmentation de l'ALAT	79	15	33	2
Augmentation de l'ASAT	66	8	28	1
Hypophosphatémie	32	10	21	6

Une anomalie d'analyse biologique supplémentaire chez des patients traités par XALKORI s'est traduite par une augmentation de la créatinine (tous grades : 99 %, grade 3 : 2 %, grade 4 : 0 %) par rapport au bras de chimiothérapie (tous grades : 92 %, grade 3 : 0 %, grade 4 : 1 %).

CPNPC ALK-positif métastatique déjà traité - Étude 2 (PROFIL 1007)

Les données du tableau 5 découlent de 343 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique inclus dans un essai multicentrique randomisé, contrôlé contre substance active et mené en ouvert (étude 2). Les patients du bras XALKORI (n = 172) ont reçu XALKORI 250 mg par voie orale, deux fois par jour, jusqu'à progression de la maladie documentée, intolérance au traitement ou jusqu'à ce que l'investigateur juge que le patient ne présentait plus de bénéfice clinique. En tout, 171 patients du bras de chimiothérapie ont reçu du pémétréxed à 500 mg/m² (n = 99) ou du docétaxel à 75 mg/m² (n = 72) par perfusion intraveineuse, toutes les 3 semaines, jusqu'à progression de la maladie documentée, intolérance au traitement ou jusqu'à ce que l'investigateur juge que le patient ne présentait plus de bénéfice clinique. Les patients du bras de chimiothérapie ont reçu du pémétréxed, sauf s'ils avaient déjà reçu du pémétréxed dans le cadre de leur traitement de première intention ou d'entretien.

La durée médiane du traitement à l'étude était de 7,1 mois pour les patients sous XALKORI et 2,8 mois pour les patients sous chimiothérapie. L'âge médian des 347 patients randomisés pour recevoir le traitement à l'étude (343 ont reçu au moins 1 dose du traitement à l'étude) était de 50 ans ; 14 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans. En tout, 56 % des patients étaient des femmes et 45 % d'origine asiatique.

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 37 % des patients traités par XALKORI et 23 % des patients du bras de chimiothérapie. Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients sous XALKORI étaient la pneumonie (4,1 %), l'embolie pulmonaire (3,5 %), la dyspnée (2,3 %) et la PI (2,9 %). Des effets indésirables d'issue fatale sont apparus chez 5 % des patients traités par XALKORI dans l'étude 2, notamment : syndrome de détresse respiratoire aiguë, arythmie, dyspnée, pneumonie, pneumonite, embolie pulmonaire, PI, défaillance respiratoire et sepsis.

Des diminutions de dose du fait d'effets indésirables ont été nécessaires chez 16 % des patients sous XALKORI. Les effets indésirables ayant le plus souvent nécessité une diminution de la dose chez les patients traités par XALKORI étaient l'augmentation de l'ALAT (8 %), notamment certains patients présentant également une augmentation de l'ASAT, l'allongement de l'intervalle QTc (2,9 %) et la neutropénie (2,3 %).

Le traitement par XALKORI a été interrompu du fait d'effets indésirables chez 15 % des patients. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'interruption du traitement par XALKORI incluaient la PI (1,7 %), l'augmentation de l'ALAT et de l'ASAT (1,2 %), la dyspnée (1,2 %) et l'embolie pulmonaire (1,2 %).

Les tableaux 5 et 6 récapitulent les effets indésirables et anomalies biologiques fréquents chez les patients traités par XALKORI.

Tableau 5. Effets indésirables rapportés à une incidence plus élevée ($\geq 5\%$ pour les effets de tous grades ou $\geq 2\%$ pour les effets de grade 3-4) avec XALKORI qu'avec la chimiothérapie dans l'étude 2

Effet indésirable	XALKORI (N = 172)		Chimiothérapie (Pémétréxed ou Docétaxel) (N = 171)	
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
Système nerveux				
Dysgueusie	26	0	9	0
Étourdissements ^a	22	1	8	0
Syncope	3	3	0	0
Oculaire				
Troubles de la vision ^b	60	0	9	0
Cardiaque				
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	5	3	0	0
Bradycardie ^c	5	0	0	0
Investigations				
Perte de poids	10	1	4	0
Gastro-intestinal				
Diarrhée	60	0	19	1
Nausées	55	1	37	1
Vomissements	47	1	18	0
Constipation	42	2	23	0
Dyspepsie	8	0	3	0
Infections				
Infection des voies respiratoires supérieures ^d	26	0	13	1
Respiratoire, thoracique et médiastinal				
Embolie pulmonaire ^e	6	5	2	2
Général				
Œdème ^f	31	0	16	0

† Effets indésirables classés selon NCI CTCAE version 4.0.

Comprend les cas rapportés sous les termes associés :

^a Étourdissements (troubles de l'équilibre, étourdissements, étourdissements posturaux).

^b Troubles visuels (diplopie, photophobie, photopsie, vue brouillée, baisse de l'acuité visuelle, atteinte visuelle, corps flottants du vitré).

^c Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale).

^d Infection des voies respiratoires supérieures (laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures).

^e Embolie pulmonaire (thrombose de l'artère pulmonaire, embolie pulmonaire).

^f Œdème (œdème du visage, œdème généralisé, gonflement local, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire).

Les autres effets indésirables survenant à une incidence globale comprise entre 1 % et 30 % chez les patients sous XALKORI incluaient diminution de l'appétit (27 %), fatigue (27 %), neuropathie (19 % ; dysesthésie, troubles de la démarche, hypoesthésie, faiblesse musculaire, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésies, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie, sensation de brûlure sur la peau), rash (9 %), PI (4 % ; syndrome de détresse respiratoire aiguë, PI, pneumonite), kyste rénal (4 %), œsophagite

(2 %), insuffisance hépatique (1 %) et testostérone sanguine diminuée (1 % ; hypogonadisme).

Tableau 6. Anomalies biologiques avec une apparition d'effets de grade 3 ou 4 chez ≥ 4 % des patients sous XALKORI dans l'étude 2

Anomalie biologique	XALKORI		Chimiothérapie	
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
Hématologie				
Lymphopénie	51	9	60	25
Neutropénie	49	12	28	12
Chimie				
Augmentation de l'ALAT	76	17	38	4
Augmentation de l'ASAT	61	9	33	0
Hypophosphatémie	28	5	25	6
Hypokaliémie	18	4	10	1

Une anomalie d'analyse biologique supplémentaire chez des patients traités par XALKORI s'est traduite par une augmentation de la créatinine (tous grades : 96 %, grade 3 : 1 %, grade 4 : 0 %) par rapport au bras de chimiothérapie (tous grades : 72 %, grade 3 : 0 %, grade 4 : 0 %).

Description de certains effets indésirables

Troubles visuels

Des troubles visuels, le plus souvent atteinte visuelle, photopsie, vue brouillée ou corps flottants du vitré, ont été observés chez 63 % des 1 719 patients. La plupart (95 %) de ces patients présentaient des effets indésirables visuels de grade 1. L'atteinte visuelle était de grade 3 chez 0,8 % des patients et de grade 4 chez 0,2 % des patients.

D'après le questionnaire d'évaluation des symptômes visuels (*Visual Symptom Assessment Questionnaire*, VSAQ-ALK), les patients traités par XALKORI dans les études 1 et 2 ont rapporté une incidence plus élevée de troubles visuels que les patients sous chimiothérapie. Les troubles visuels apparaissaient généralement dans la semaine suivant l'administration du médicament. La plupart des patients des bras XALKORI dans les études 1 et 2 (> 50 %) a rapporté des troubles visuels, survenus à une fréquence de 4-7 jours chaque semaine, qui ont duré jusqu'à une minute et qui n'avaient qu'un impact léger ou inexistant (scores 0 à 3 sur un score maximum de 10) sur les activités du quotidien, comme capturé dans un questionnaire VSAQ-ALK.

Neuropathie

La neuropathie, le plus souvent sensorielle, a touché 25 % des 1 719 patients. La plupart des événements (95 %) étaient d'une sévérité de grade 1 ou 2.

Kystes rénaux

Des kystes rénaux sont apparus chez 3,0 % des 1 719 patients.

Pour la plupart, les kystes rénaux étaient complexes chez les patients sous XALKORI. Une invasion kystique localisée est apparue, dans certains cas avec des caractéristiques d'imagerie évoquant la formation d'abcès. Toutefois, dans les essais cliniques, aucun abcès rénal n'a été confirmé par des tests microbiologiques.

Toxicité rénale

Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a baissé, passant d'une médiane de référence de 96,42 ml/min/1,73 m² (n = 1 681) à une médiane de 80,23 ml/min/1,73 m² au bout de 2 semaines (n = 1 499) chez des patients présentant un CPNPC ALK-positif avancé qui ont reçu du XALKORI lors des essais cliniques. Aucun changement pertinent du point de vue clinique n'a eu lieu au niveau du DFGe médian entre les semaines 12 et 104 de traitement. Le DFGe médian a légèrement augmenté (83,02 ml/min/1,73 m²) 4 semaines après la dernière dose de XALKORI. De manière générale, chez 76 % des patients le DFGe a diminué pour atteindre un taux < 90 ml/min/1,73 m², chez 38 % des patients le DFGe a diminué pour atteindre une valeur < 60 ml/min/1,73 m² et chez 3,6 % des patients le DFGe a baissé pour atteindre une valeur < 30 ml/min/1,73 m².

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant la période post-autorisation de XALKORI. Ces effets ayant été rapportés de manière spontanée par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer précisément leur fréquence ou d'établir une relation causale à l'exposition au médicament.

Investigations : Créatine phosphokinase sanguine augmentée

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage par XALKORI n'a été rapporté. Il n'existe pas d'antidote au surdosage par XALKORI.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Le crizotinib est un inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase, notamment ALK, Récepteur du Facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met) et Récepteur d'Origine Nantaise (RON). Les translocations touchant le gène ALK entraînent l'expression de protéines de fusion oncogènes. La formation des protéines de fusion ALK entraîne l'activation et la dérégulation de l'expression du gène et des voies de signalisation pouvant contribuer à augmenter la prolifération et la survie des cellules dans les tumeurs exprimant ces protéines. Le crizotinib a démontré une inhibition dépendant de la concentration de la phosphorylation de l'activité de l'ALK et du c-Met dans le cadre d'essais portant sur des lignées de cellules tumorales. Il a aussi montré une efficacité antitumorale chez les souris porteuses de xénogreffes tumorales exprimant des protéines de fusion EML4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) ou NPM-ALK (nucléophosmine), ou c-Met.

ÉTUDES CLINIQUES

CPNPC ALK-positif métastatique

CPNPC ALK-positif métastatique jamais traité - Étude 1 (PROFIL 1014 ; NCT01154140)

L'efficacité de XALKORI dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif

métastatique n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour leur maladie avancée, a été démontrée dans une étude multicentrique randomisée, contrôlée contre substance active et menée en ouvert (étude 1). Les patients devaient être atteints d'un CPNPC ALK-positif identifié par un dosage approuvé par la FDA, le Vysis ALK Break-Apart fluorescence in situ hybridization (FISH) Probe Kit, avant la randomisation. Le principal critère d'efficacité était la survie sans progression (SSP) selon les critères de réponse dans les tumeurs solides (RECIST) version 1.1, évaluée par un comité d'examen radiologique indépendant (ERI). Les autres critères d'efficacité incluaient le taux de réponse objective (TRO), évalué par ERI, la durée de réponse (DR) et la survie globale (SG). Les symptômes de cancer pulmonaire rapportés par le patient ont été évalués au début de l'étude et périodiquement pendant le traitement.

Les patients ont été randomisés pour recevoir XALKORI (n = 172) ou la chimiothérapie (n = 171). La randomisation était stratifiée par indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG ; 0-1, 2), race (asiatique, non asiatique) et métastases cérébrales (présentes, absentes). Les patients du bras XALKORI ont reçu XALKORI 250 mg par voie orale, deux fois par jour, jusqu'à progression de la maladie documentée, intolérance au traitement ou jusqu'à ce que l'investigateur juge que le patient ne présentait plus de bénéfice clinique. La chimiothérapie se composait de pémétréxed 500 mg/m² avec du cisplatine à 75 mg/m² ou du carboplatine 5 ou 6 mg×min/ml d'ASC, par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles. Les patients du bras de chimiothérapie ne pouvaient pas recevoir de chimiothérapie d'entretien. Au moment de la progression de la maladie documentée, selon l'examen radiologique indépendant, les patients randomisés pour recevoir une chimiothérapie se voyaient proposer du XALKORI.

Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude incluaient 62 % de femmes, un âge médian de 53 ans, un indice fonctionnel ECOG initial de 0 ou 1 (95 %), 51 % de patients de race blanche et 46 % d'origine asiatique, 4 % de fumeurs, 32 % d'anciens fumeurs et 64 % n'ayant jamais fumé. Les caractéristiques de la maladie dans la population globale de l'étude étaient une maladie métastatique chez 98 % des patients, une histologie tumorale classée comme adénocarcinome chez 92 % des patients, 27 % des patients avaient des métastases cérébrales et 7 % recevaient une chimiothérapie systémique dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant. Au moment de l'analyse finale de survie globale, 84 % des patients randomisés dans le bras de chimiothérapie ont reçu ensuite XALKORI.

L'étude 1 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients sous XALKORI. Aucune différence significative sur le plan statistique de SG n'a été observée entre les patients traités par XALKORI et ceux traités par la chimiothérapie. Le tableau 7 et la figure 1 récapitulent les résultats d'efficacité. Les mesures exploratoires des symptômes rapportés par les patients concernant la dyspnée, la toux et les douleurs thoraciques initiales et post-traitement, suggéraient un délai dans l'apparition ou l'aggravation de la dyspnée, mais pas de la toux ou des douleurs thoraciques, chez les patients traités par XALKORI, comparativement à la chimiothérapie. Le délai dans l'apparition ou l'aggravation de la dyspnée peut être une surestimation car les patients ne recevaient pas leur traitement en aveugle.

Tableau 7. CPNPC ALK-positif métastatique non traité précédemment - Résultats d'efficacité dans l'étude 1

	XALKORI (N = 172)	Chimiothérapie (N = 171)
Survie sans progression (d'après l'ERI)		
Nombre d'événements (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Maladie progressive	89 (52 %)	132 (77 %)
Décès	11 (6 %)	5 (3 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	10,9 (8,3-13,9)	7,0 (6,8-8,2)
RR (IC à 95 %) ^a	0,45 (0,35-0,60)	
Valeur de p ^b	< 0,001	
Survie globale^c		
Nombre d'événements (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (45,8-NA)	47,5 (32,2-NA)
RR (IC à 95 %) ^a	0,76 (0,55-1,05)	
Valeur de p ^b	0,098	
Réponses tumorales (d'après l'ERI)		
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)	74 % (67, 81)	45 % (37, 53)
RC, n (%)	3 (1,7 %)	2 (1,2 %)
RP, n (%)	125 (73 %)	75 (44 %)
Valeur de p ^d	< 0,001	
Durée de la réponse		
Médiane, mois (IC à 95 %)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1-5,8)

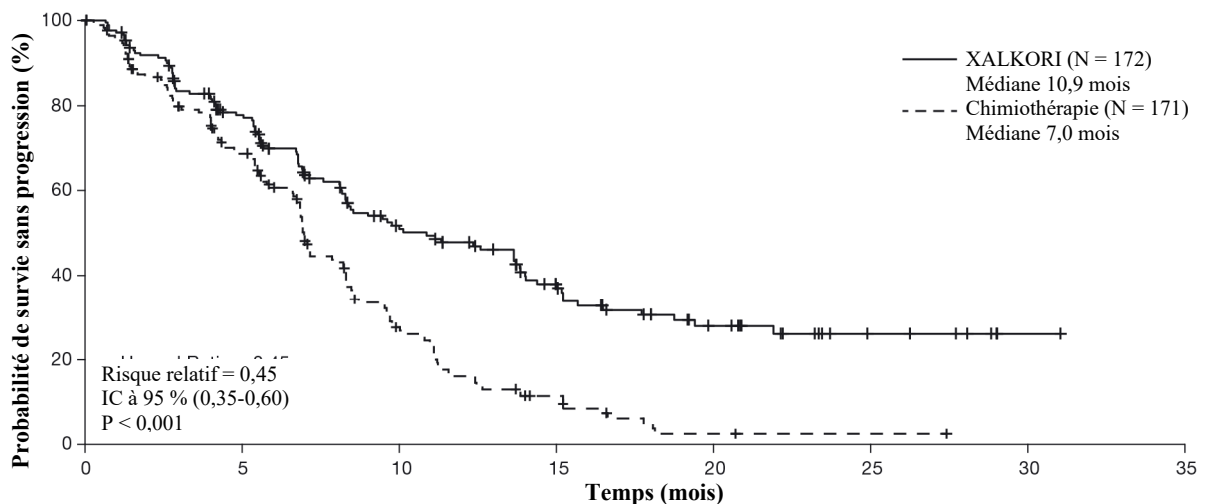
RR = risque relatif ; IC = intervalle de confiance ; ERI = examen radiologique indépendant ; NA = non atteint ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

^a D'après l'analyse stratifiée à risques proportionnels de Cox.

^b D'après le test du log-rank stratifié.

^c D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

Figure 1. Courbes de progression de Kaplan-Meier – Survie sans maladie évaluée par l'ERI dans l'étude 1



Nombre à risque

XALKORI	172	120	65	38	19	7	1	0
Chimiothérapie	171	105	36	12	2	1	0	0

CPNPC ALK-positif métastatique déjà traité – Étude 2 (PROFIL 1007 ; NCT00932893)

L'efficacité de XALKORI en monothérapie dans le traitement de 347 patients atteints d'un

CPNPC ALK-positif métastatique, préalablement traités avec 1 chimiothérapie à base de sels de platine, a été démontrée dans une étude multicentrique randomisée, contrôlée contre substance active et menée en ouvert (étude 2). Le principal critère d'efficacité était la SSP selon les critères RECIST version 1.1, évaluée par ERI. Les autres critères d'efficacité incluaient le TRO, évalué par ERI, la DR et la SG.

Les patients ont été randomisés pour recevoir XALKORI 250 mg par voie orale deux fois par jour (n = 173) ou la chimiothérapie (n = 174). La chimiothérapie se composait de pémétréxed 500 mg/m² (si le patient était naïf de pémétréxed ; n = 99) ou de docétaxel 75 mg/m² (n = 72), par voie intraveineuse (IV) tous les 21 jours. Les patients des deux bras ont continué le traitement jusqu'à progression de la maladie documentée, intolérance au traitement ou jusqu'à ce que l'investigateur juge que le patient ne présentait plus de bénéfice clinique. La randomisation était stratifiée par indice fonctionnel ECOG (0-1, 2), métastases cérébrales (présence, absence) et antécédents de traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase EGFR (oui, non). Les patients devaient être atteints d'un CPNPC ALK-positif identifié par un dosage approuvé par la FDA, le Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit, avant la randomisation.

Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude incluaient 56 % de femmes, un âge médian de 50 ans, un indice fonctionnel ECOG initial de 0 ou 1 (90 %), 52 % de patients de race blanche et 45 % d'origine asiatique, 4 % de fumeurs, 33 % d'anciens fumeurs et 63 % n'ayant jamais fumé. Les caractéristiques de la maladie dans la population globale étaient une maladie métastatique chez au moins 95 % des patients et au moins 93 % des tumeurs des patients étaient classées comme histologie d'adénocarcinome. Au moment de l'analyse finale de survie globale, 89 % des patients randomisés dans le bras chimiothérapie ont ensuite reçu XALKORI.

L'étude 2 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients sous XALKORI. Le tableau 8 et la figure 2 récapitulent les résultats d'efficacité.

Tableau 8. CPNPC ALK-positif métastatique déjà traité - Résultats d'efficacité dans l'étude 2

	XALKORI (N = 173)	Chimiothérapie (N = 174)
Survie sans progression (d'après l'ERI)		
Nombre d'événements (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Maladie progressive	84 (49 %)	119 (68 %)
Décès	16 (9 %)	8 (5 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	7,7 (6,0-8,8)	3,0 ^a (2,6-4,3)
RR (IC à 95 %) ^b	0,49 (0,37-0,64)	
Valeur de p ^c	< 0,001	
Survie globale^d		
Nombre d'événements (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	21,7 (18,9-30,5)	21,9 (16,8-26,0)
RR (IC à 95 %) ^b	0,85 (0,66-1,10)	
Valeur de p ^c	0,229	
Réponses tumorales (d'après l'ERI)		
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)	65 % (58-72)	20 % (14-26)
RC, n (%)	1 (0,6 %)	0
RP, n (%)	112 (65 %)	34 (20 %)
Valeur de p ^e	< 0,001	
Durée de la réponse		
Médiane, mois (IC à 95 %)	7,4 (6,1-9,7)	5,6 (3,4-8,3)

RR = risque relatif ; IC = intervalle de confiance ; ERI = examen radiologique indépendant ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

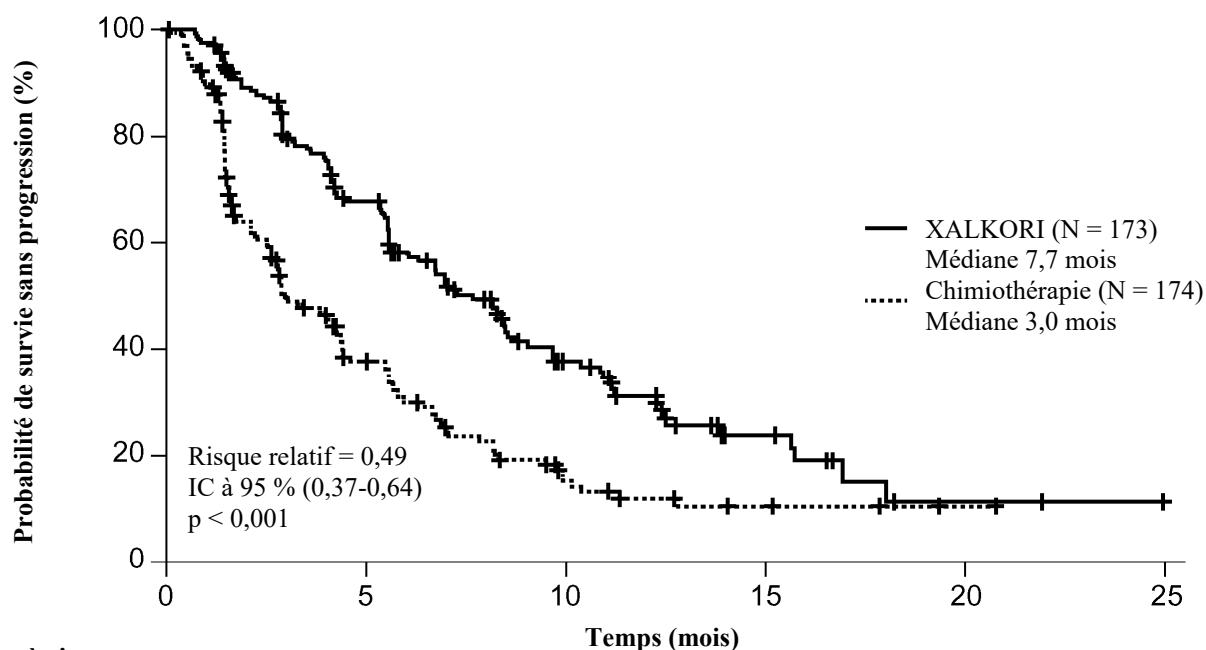
^a Pour le pémétréxed, la SSP médiane était de 4,2 mois. Pour le docétaxel, la SSP médiane était de 2,6 mois.

^b D'après l'analyse stratifiée à risques proportionnels de Cox.

^c D'après le test du log-rank stratifié.

^d D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

Figure 2. Courbes de progression de Kaplan-Meier - Survie sans maladie évaluée par l'ERI dans l'étude 2



Nombre à risque		Temps (mois)					
	0	5	10	15	20	25	
XALKORI	173	93	38	11	2	0	
Chimiothérapie	174	49	15	4	1	0	

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Électrophysiologie cardiaque

Lors d'une étude secondaire ECG réalisée auprès de 52 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif, la variation moyenne maximale du QTcF (QT corrigé par la méthode Fridericia) par rapport à la valeur de départ était de 12,3 ms (limite supérieure de l'IC bilatéral à 90 % : 19,5 ms) après l'administration de XALKORI 250 mg, par voie orale, deux fois par jour. Une analyse de l'intervalle QT-exposition semble indiquer une augmentation du QTcF dépendant de la concentration plasmatique du crizotinib [voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi].

Après l'administration de XALKORI 250 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en l'espace de 15 jours et reste stable, avec un taux d'accumulation médian de 4,8. La concentration minimale observée à l'état d'équilibre (C_{min}) et l'ASC ont augmenté plus que proportionnellement à la dose à une posologie comprise entre 200 mg et 300 mg deux fois par jour (0,8 à 1,2 fois la posologie recommandée approuvée).

Absorption

Une dose unique de crizotinib a été absorbée avec un temps médian d'obtention du pic de concentration de 4 à 6 heures et la biodisponibilité absolue moyenne du crizotinib était de 43 % (plage : 32 % à 66 %).

Effet des aliments

La consommation d'un repas riche en graisses a réduit l'ASC_{0-INF} et la concentration plasmatique maximale observée (C_{max}) du crizotinib d'environ 14 %.

Distribution

Le volume de distribution moyen géométrique (V_{ss}) du crizotinib était de 1 772 l après une dose unique administrée en intraveineuse. La liaison protéique du crizotinib est de 91 % et est indépendante de la concentration de médicament *in vitro*. Le crizotinib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) *in vitro*. Le rapport concentration sanguine et concentration plasmatique est environ égal à 1.

Élimination

La demi-vie plasmatique terminale apparente du crizotinib était de 42 heures après l'administration de doses uniques de crizotinib chez les patients. La clairance apparente moyenne (CL/F) du crizotinib était inférieure à l'état d'équilibre (60 l/h) après l'administration de 250 mg deux fois par jour par rapport à son niveau après la prise orale d'une dose unique de 250 mg (100 l/h).

Métabolisme

Le crizotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A

Excrétion

Après l'administration à des sujets sains d'une dose unique de 250 mg de crizotinib radiomarqué, 63 % (53 % sous forme inchangée) de la dose administrée ont été retrouvés dans les selles et 22 % (2,3 % sous forme inchangée) dans les urines.

Patients spécifiques

Aucune différence significative sur le plan clinique au niveau de la pharmacocinétique du crizotinib n'a été observée en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique (asiatiques, non asiatiques) ou du poids corporel.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

L'ASC et la C_{max} moyennes du crizotinib à l'état d'équilibre ont diminué de 9 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (ASAT > la LSN et bilirubine totale ≤ 1 fois la LSN ou ASAT et/ou bilirubine totale > 1 fois la LSN mais ≤ 1,5 fois la LSN) par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale après l'administration de XALKORI 250 mg, par voie orale, deux fois par jour.

L'ASC moyenne du crizotinib à l'état d'équilibre a augmenté de 14 % et la C_{max} de 9 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (ASAT et/ou bilirubine totale > 1,5 fois la LSN mais ≤ 3 fois la LSN) après l'administration de XALKORI 200 mg, par voie orale, deux fois par jour, par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale après l'administration de XALKORI 250 mg, par voie orale, deux fois par jour.

L'ASC moyenne du crizotinib a diminué de 35 % et la C_{max} de 27 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (ASAT et/ou bilirubine totale > 3 fois la LSN) après l'administration de XALKORI 250 mg, par voie orale, une fois par jour par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale après l'administration de XALKORI 250 mg, par voie orale, deux fois par jour [voir Posologie et mode d'administration (2.3) et Utilisation chez des patients spécifiques].

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{cr} de 60 à 89 ml/min ou de 30 à 59 ml/min, respectivement, calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault modifiée) n'a eu aucun

effet cliniquement significatif sur l'exposition au crizotinib. Après l'administration d'une dose unique de 250 mg, l'ASC_{0-INF} moyenne du crizotinib a augmenté de 79 % et la C_{max} moyenne a augmenté de 34 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) ne nécessitant pas de dialyse, par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale (Cl_{cr} ≥ 90 ml/min). Des changements similaires de l'ASC_{0-INF} et de la C_{max} ont été observés pour le métabolite actif du crizotinib [voir Posologie et mode d'administration et Utilisation chez des patients spécifiques].

Études sur les interactions médicamenteuses

Études cliniques

Agents réducteurs de l'acide gastrique : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du crizotinib utilisé de façon concomitante avec l'ésoméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons.

Puissants inhibiteurs du CYP3A : l'administration concomitante d'une dose unique de 150 mg de crizotinib par voie orale en présence de kétoconazole, un inducteur puissant du CYP3A, a entraîné des augmentations de l'ASC_{0-INF} du crizotinib de 216 % et de la C_{max} de 44 %, comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul. L'administration concomitante de XALKORI 250 mg, par voie orale, une fois par jour avec de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté les valeurs ASC du crizotinib à l'état d'équilibre de 57 % et de la C_{max} de 33 %, comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul [voir Interactions médicamenteuses].

Puissants inducteurs du CYP3A : l'administration concomitante de XALKORI 250 mg, par voie orale, deux fois par jour en présence de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a entraîné des diminutions de l'ASC_{0-Tau} de 84 % et de la C_{max} de 79 % du crizotinib à l'état d'équilibre, comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul [voir Interactions médicamenteuses].

Substrats du CYP3A : l'administration concomitante de XALKORI 250 mg, par voie orale, deux fois par jour pendant 28 jours a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-INF} du midazolam par voie orale (substrat du CYP3A) de 3,7 fois, comparativement au midazolam seul [voir Interactions médicamenteuses].

Études in vitro

Enzymes du CYP : le crizotinib inhibe le CYP2B6 *in vitro*. Le crizotinib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. Le crizotinib n'induit pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A.

UDP-glucuronosyltransférase (UGT) : le crizotinib n'inhibe pas les UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ou UGT2B7.

Transporteurs : le crizotinib inhibe la P-gp, le transporteur de cations organiques (OCT) 1 et l'OCT2. Le crizotinib n'inhibe pas les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP1) B1, OATP1B3, les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1, OAT3 ni le transporteur BSEP hépatique (*bile salt export pump transporter*).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Des études de carcinogénicité ont été réalisées avec le crizotinib.

Le crizotinib s'est révélé génotoxique lors d'un essai *in vitro* sur des micronoyaux de cultures d'ovaires de hamsters chinois, un test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains *in vitro* et un essai sur des micronoyaux de moelle osseuse de rats *in vivo*. Le crizotinib ne s'est pas révélé mutagène dans l'épreuve de mutation inversée bactérienne (Ames) *in vitro*.

Aucune étude spécifique n'a été conduite avec le crizotinib chez l'animal pour évaluer son effet sur la fertilité ; cependant, on estime que le crizotinib peut affecter la fonction reproductrice et la fertilité chez l'homme au vu des résultats obtenus lors des études de toxicité de doses répétées chez le rat. Les résultats observés sur l'appareil reproducteur mâle ont inclus une dégénérescence des spermatoocytes pachytènes testiculaires chez les rats ayant reçu ≥ 50 mg/kg/jour pendant 28 jours (environ 1,7 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC). Les résultats observés sur l'appareil reproducteur femelle ont inclus une nécrose monocellulaire des follicules ovariens chez une rate ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ 10 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de la surface corporelle) pendant 3 jours.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Excipients : dioxyde de silice colloïdale, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, carboxyméthylamidon sodique et stéarate de magnésium.

L'enveloppe rose opaque des gélules contient : gélatine, dioxyde de titane et oxyde de fer rouge.

L'enveloppe blanche opaque des gélules contient : gélatine et dioxyde de titane.

L'encre d'impression contient : gomme laque, propylène glycol, solution d'ammoniaque concentrée, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

N'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur la boîte/la plaquette/le flacon/l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante 20° à 25 °C; sorties autorisées entre 15° et 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- XALKORI 250 mg, gélules :
Flacons en PEHD avec un bouchon en polypropylène contenant 60 gélules
- XALKORI 200 mg, gélules :

Flacons en PEHD avec un bouchon en polypropylène contenant 60 gélules

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

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

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

PF PRISM C.V., C/O PFIZER NETHERLANDS.

Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel,
Westlaan,
Pays-Bas

8. PRESENTATION ET NUMERO D'ENREGISTREMENT EN TUNISIE :

-Xalkori 200mg, gélule. Boîte de 60 gélules. N° : **20473021H**

-Xalkori 250mg, gélule. Boîte de 60 gélules. N° : **20473022H**

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

Date de première autorisation : 12 juin 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A

INFORMATIONS ET CONSEILS DESTINÉS AU PATIENT

Inviter le patient à lire la notice du patient approuvée par la FDA (Information du patient).

Hépatotoxicité

Inviter les patients à signaler immédiatement les symptômes d'hépatotoxicité [*voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*].

Pneumopathie interstitielle (pneumonite)

Conseiller aux patients de signaler immédiatement toute apparition ou aggravation de symptômes pulmonaires [voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi].

Bradycardie

Inviter les patients à signaler les symptômes de bradycardie et d'informer leur praticien de l'utilisation de tout médicament à visée cardiaque ou antihypertenseur [voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi].

Perte visuelle sévère

Informez les patients du risque potentiel de perte visuelle sévère et invitez-les à contacter leur praticien immédiatement s'ils remarquent cette perte. Indiquez aux patients que les troubles visuels, par exemple percevoir des rayons de lumière, voir flou, être sensible à la lumière et voir des corps flottants, font partie des effets indésirables fréquemment rapportés et pouvant survenir pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Les troubles visuels apparaissent le plus souvent au cours de la première semaine de traitement [voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Effets indésirables].

Interactions médicamenteuses

Demander aux patients d'éviter pamplemousse et jus de pamplemousse quand ils prennent XALKORI. Inviter les patients à informer leur praticien de tous les autres médicaments qu'ils prennent, y compris vitamines, médicaments à base de plantes et médicaments obtenus sans ordonnance [voir Interactions médicamenteuses].

Posologie et administration

Conseiller aux patients de prendre XALKORI pendant ou en dehors des repas et d'avaler les gélules de XALKORI en entier.

Si un patient oublie une dose, lui recommander de la rattraper aussi vite que possible, à moins que la prise de la dose suivante ne soit prévue dans un laps de temps inférieur à six heures. Dans ce cas, l'informer de ne pas prendre la dose oubliée. Si un patient vomit après la prise d'une dose de XALKORI, lui conseiller de ne pas prendre une dose supplémentaire mais de prendre la dose suivante à l'horaire habituel.

Toxicité embryo-fœtale

Informez les patientes en âge de procréer du risque potentiel pour le fœtus et les inviter à signaler à leur médecin toute grossesse connue ou soupçonnée [voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Utilisation chez des patients spécifiques].

Femmes et hommes en âge de procréer

Inviter les femmes en âge de procréer à utiliser une contraception efficace pendant le traitement par XALKORI et pendant au moins 45 jours après la dernière dose [voir Utilisation chez des patients spécifiques].

Inviter les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer à utiliser des préservatifs pendant le traitement par XALKORI et au moins 90 jours après la dernière dose [voir Utilisation chez des patients spécifiques, Toxicologie non clinique].

Allaitement

Conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par XALKORI et 45 jours après la dernière dose [voir Utilisation chez des patients spécifiques].

Infertilité

Informer les femmes et les hommes en âge de procréer du potentiel de diminution de la fertilité associé à XALKORI [voir *Utilisation chez des patients spécifiques, Toxicologie non clinique*].