MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrZYKADIA[MD]

Céritinib

Gélules orales, 150 mg

Inhibiteur de protéine kinase (L01XE)

ZYKADIA (céritinib) en monothérapie, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)-positif, localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique, qui a évolué malgré l'emploi du crizotinib ou lorsque ce médicament n'a pas été toléré,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour ZYKADIA[MD], veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html.

ZYKADIA en monothérapie, indiqué pour :

- le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date d'approbation initiale :
27 mar 2015

Date de rédaction :
25 fév, 2022

Version Novartis :
13 juil 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 250707

ZYKADIA est une marque déposée.

Qu’est-ce qu’un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l’évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d’une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d’innocuité acceptable, sur la base d’une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu’ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	03/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal	03/2021

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 3

TABLEAU DES MATIÈRES 3

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Dose recommandée et modification posologique 6

4.3 Administration 8

4.4 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 16

7.1.1 Femmes enceintes 16

7.1.2 Allaitement 17

7.1.3 Enfants 17

7.1.4 Personnes âgées 17

8 EFFETS INDÉSIRABLES 17

8.1 Aperçu des effets indésirables 17

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 18

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 29

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres

données quantitatives 29
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 32
9.1 Interactions médicament-médicament 32
9.2 Interactions médicament-aliment 35
9.3 Interactions médicament-plante médicinale 35
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 35
10.1 Mode d'action 35
10.2 Pharmacodynamie 36
10.3 Pharmacocinétique 37
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 39
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 39
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 39
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 39
14 ESSAIS CLINIQUES 40
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 40
14.2 Résultats de l'étude 46
15 MICROBIOLOGIE 55
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 55
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 55
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 61
S.O. 61
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 62

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZYKADIA[MD] (céritinib) en monothérapie est indiqué pour :

- le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (anaplastic lymphoma kinase)-positif, localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique;
- **AC-C :** le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique qui a évolué malgré l'emploi du crizotinib ou lorsque ce médicament n'a pas été toléré.

L'autorisation de commercialisation avec conditions est fondée sur le taux de réponse globale (TRG; paramètre d'efficacité principal) ainsi que la durée de la réponse (DR) observés par l'investigateur durant l'étude clinique X2101, et mesurés à partir des critères RECIST (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de ZYKADIA n'ont pas été établies chez l'enfant.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au cours des 7 études cliniques menées chez des patients ayant un CPNPC ALK-positif avancé et recevant à jeun la dose de 750 mg par jour, 168 des 925 patients (18,2 %) traités par ZYKADIA étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a pas observé de différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients plus âgés (≥ 65 ans) et les patients moins âgés (< 65 ans).

2 CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité connue au principe actif, le céritinib, ou à l'un des autres ingrédients entrant dans la composition du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

Patients atteints du syndrome congénital du QT long ou dont l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) demeure > 500 ms (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Allongement de l'intervalle QT. (Voir 3 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)
- Pneumopathie interstitielle ou pneumonite, pouvant être mortelles. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES)
- L'emploi de ZYKADIA n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies graves des reins exigeant la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES)

- Hépatotoxicité. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES)
- Toxicité gastro-intestinale. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES)

ZYKADIA (céritinib) ne doit être prescrit et employé que sous la supervision d'un médecin qualifié, expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été axée sur l'emploi du céritinib en présence d'insuffisance rénale. Cependant, les données existantes indiquent que l'élimination rénale du céritinib est négligeable. D'après les résultats des analyses pharmacocinétiques d'une population, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez le patient atteint d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données sur l'emploi du céritinib chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'emploi de cet agent chez ce type de patient commande la prudence (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), il faut réduire la dose de ZYKADIA d'environ le tiers, en l'arrondissant au plus proche multiple de 150 mg (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Posologie recommandée

La posologie recommandée de ZYKADIA est de 450 mg de ZYKADIA pris par voie orale 1 fois par jour à la même heure tous les jours, avec des aliments. Il peut s'agir d'une collation ou d'un repas complet (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

La dose maximale recommandée est de 450 mg, à prendre par voie orale 1 fois par jour avec des aliments.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il apporte un bienfait clinique.

- Réglage de la dose

Il peut être nécessaire de suspendre le traitement et/ou de réduire la dose de ZYKADIA pour des motifs d'innocuité ou de tolérabilité individuelles. S'il faut réduire la dose quotidienne en raison d'un effet indésirable, il faut le faire par paliers décroissants de 150 mg.

Il faut envisager des mesures afin de reconnaître et de traiter rapidement les effets indésirables (dont les troubles digestifs) en prodiguant les soins de soutien standard.

Si le patient ne tolère pas la dose de 150 mg prise 1 fois par jour avec des aliments, le traitement doit être abandonné.

Le Tableau 1 résume les recommandations relatives à la réduction de la dose, à la suspension ou à l'abandon du traitement par ZYKADIA en présence de certains effets indésirables.

Tableau 1. Recommandations de modification de la dose de ZYKADIA et de prise en charge des effets indésirables

Critère	Mesure à prendre
Nausées, vomissements ou diarrhée intenses ou intolérables malgré un traitement antiémétique ou antidiarrhéique optimal	Suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent, puis le reprendre en réduisant la dose de 150 mg
Présence simultanée d'un taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la LSN et d'une bilirubinémie totale ≤ 1,5 fois la LSN	Suspendre le traitement jusqu'au retour des taux d'ALAT/ASAT à leur valeur de départ ou à une valeur ≤ 3 fois la LSN, puis reprendre le traitement en réduisant la dose de ZYKADIA de 150 mg
Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN et bilirubinémie totale > 2 fois la LSN (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Abandonner ZYKADIA définitivement
Pneumonite ou pneumopathie interstitielle médicamenteuse de tout grade	Abandonner ZYKADIA définitivement
Intervalle QTc > 500 ms objectivé sur au moins 2 ECG distincts	Suspendre le traitement jusqu'au retour de l'intervalle QTc à sa valeur de départ ou à < 481 ms, puis reprendre le traitement en réduisant la dose de ZYKADIA de 150 mg
Torsade de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe ou manifestations d'arythmie grave	Abandonner ZYKADIA définitivement
Bradycardie symptomatique ne menaçant pas la vie de patients qui prennent un autre médicament réputé à causer de la bradycardie ou de l'hypotension[a]	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la bradycardie redevienne asymptomatique ou que la FC remonte à ≥ 60 bpm Si on identifie et abandonne le médicament en cause ou qu'on en modifie la dose, reprendre le traitement à la dose administrée précédemment dès que la bradycardie redevient asymptomatique ou que la FC remonte à ≥ 60 bpm
Bradycardie symptomatique ne menaçant pas la vie de patients qui ne prennent pas d'autre médicament réputé à causer de la bradycardie ou de l'hypotension[a]	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la bradycardie redevienne asymptomatique ou que la FC remonte à ≥ 60 bpm Si on ne cerne pas d'autre cause médicamenteuse, ou qu'on n'abandonne pas le médicament mis en cause ou qu'on n'en modifie pas la dose, reprendre le traitement en réduisant la dose de ZYKADIA de 150 mg dès que la bradycardie redevient asymptomatique ou que la FC remonte à ≥ 60 bpm

Bradycardie[a] (menaçant la vie ou exigeant une intervention médicale) chez des patients qui prennent un autre médicament réputé à causer de la bradycardie ou de l'hypotension	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la bradycardie redevienne asymptomatique ou que la FC remonte à ≥ 60 bpm. Si on cerne et abandonne le médicament en cause ou qu'on en modifie la dose, reprendre le traitement en réduisant la dose de ZYKADIA de 150 mg et mesurer souvent la FC[b]
Bradycardie[a] (menaçant la vie ou exigeant une intervention urgente) chez des patients qui ne prennent pas d'autre médicament réputé à causer de la bradycardie ou de l'hypotension	Abandonner ZYKADIA définitivement
Nausées, vomissements ou diarrhée intenses (grade 3) ou intolérables malgré un traitement antiémétique ou antidiarrhéique optimal	Suspendre le traitement jusqu'à l'atténuation de ces EI, puis reprendre le traitement en réduisant la dose de ZYKADIA de 150 mg
Hyperglycémie persistante (> 250 mg/dL) malgré un traitement hypoglycémiant optimisé	Suspendre le traitement jusqu'à la résolution satisfaisante de l'hyperglycémie, puis reprendre le traitement en réduisant la dose de ZYKADIA de 150 mg Si le traitement médical optimisé ne permet pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante, abandonner ZYKADIA définitivement
Taux de lipase ou d'amylase supérieur ou égale au grade 3 (plus de 2 fois la LSN)	Suspendre le traitement jusqu'au retour du taux à une valeur inférieure ou égale au grade 1 (moins de 1,5 fois la LSN), puis reprendre le traitement en réduisant la dose de ZYKADIA de 150 mg
[a] Fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm [b] Abandonner ZYKADIA définitivement en cas de récurrence	

4.3 Administration

ZYKADIA doit être administré par voie orale 1 fois par jour, à la même heure chaque jour. Les gélules ZYKADIA doivent être avalées entières avec de l'eau. Il ne faut pas les mâcher ni les écraser (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4.4 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose oubliée, à moins qu'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. S'il vomit une dose, il ne doit pas la reprendre, mais attendre et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

L'étude de phase I comportant l'administration de doses croissantes de ZYKADIA à des patients atteints de tumeurs ALK-positives a permis d'établir qu'une dose de 750 mg prise à jeun 1 fois par jour correspond à la dose maximale tolérée. Peu de cas de surdosage ont été rapportés chez l'humain. Dans tout cas de surdosage, il convient de prodiguer des soins de soutien généraux incluant la réalisation d'électrocardiogrammes.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/Concentration/Composition	Ingrédients non médicinaux
orale	gélule, 150 mg	Contenu de la gélule : silice colloïdale anhydre; hydroxypropylcellulose faiblement substituée; stéarate de magnésium; cellulose microcristalline; glycolate sodique d'amidon. Constituants de l'enveloppe de la gélule : gélatine; indigotine (E132); dioxyde de titane (E171). L'encre d'imprimerie contient du tétraoxyde de trifer.

Forme posologique

Gélules ZYKADIA (céritinib) dosées à 150 mg : gélule de gélatine dure, de taille 00, bleue opaque et blanc opaque, à coiffe bleu opaque portant l'inscription « LDK 150MG » à l'encre noire et à corps blanc opaque portant l'inscription « NVR » à l'encre noire.

Composition

Chaque gélule ZYKADIA contient 150 mg de céritinib.

Emballage :

Chaque emballage de ZYKADIA contient 3 plaquettes alvéolées de 50 gélules (150 gélules par boîte).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

Détection de réarrangements d'ALK

Pour que le patient atteint de CPNPC localement avancé ou métastatique puisse recevoir ZYKADIA, la présence de réarrangements d'ALK doit être documentée chez lui au moyen d'une épreuve validée. Ces réarrangements ont été démontrés chez 99 % des participants à l'étude X2101 par collecte rétrospective des rapports de pathologiste faisant état des résultats du dépistage de l'ALK aberrant (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et 14 ESSAIS CLINIQUES). La présence de réarrangements d'ALK a également été objectivée chez 99,1 % des participants à l'étude A2303 lors de leur admission à cette étude. Pour tous les patients de l'étude A2301 soumis à la répartition aléatoire, le statut ALK-positif a été confirmé par une analyse VENTANA ALK (D5F3) CDx (test d'immunohistochimie Ventana) effectuée par un laboratoire central. L'utilité clinique de ZYKADIA n'ayant pas été établie chez le patient atteint de CPNPC ALK négatif, ZYKADIA n'est pas indiqué chez ce type de patient.

Interactions médicamenteuses

Le céritinib est un substrat de l'isoenzyme CYP3A. L'emploi du céritinib avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A, comme le kétoconazole, doit être évité, car il peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du céritinib. L'emploi concomitant du céritinib et d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A, comme la rifampine, peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique du céritinib et doit être évité. En présence de concentrations thérapeutiques de céritinib, l'inhibition des isoenzymes CYP3A et CYP2C9 est possible. Il faut éviter d'administrer le céritinib avec des substrats des isoenzymes CYP3A et CYP2C9 ayant un faible indice thérapeutique ou des substrats dont la biotransformation dépend principalement de ces isoenzymes (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).

Cancérogenèse et mutagenèse

Le pouvoir cancérogène du céritinib n'a pas été étudié. Le céritinib n'a pas eu d'effet mutagène lors des essais in vitro de mutation inverse sur bactéries (test d'Ames), ni d'effet clastogène durant le test du micronoyau mené *in vivo* sur des rats. Cependant, le céritinib a causé des aberrations numériques (aneugènes) au cours de l'essai cytogénétique *in vitro* sur lymphocytes humains, ainsi que la formation de micronoyaux durant le test du micronoyau réalisé *in vitro* sur cellules TK6. (Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.)

Cardiovasculaire

Bradycardie

Des effets indésirables de bradycardie (comprenant la bradycardie et la bradycardie sinusale), tous de grade 1 ou 2 selon les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [critères terminologiques courants pour les effets indésirables]), ont été signalés chez 2,3 % des patients dans l'analyse des données combinées de 925 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui ont été traités par ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg par jour au cours des 7 études cliniques. D'après les données électrocardiographiques, la fréquence cardiaque a diminué de plus de 25 %, et à moins de 50 battements par minute (bpm), par rapport à la valeur initiale, chez 4,4 % des patients du groupe céritinib. La bradycardie a entraîné une modification de la dose ou l'interruption du traitement chez 0,2 % des patients (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Il faut employer le céritinib avec prudence chez les patients dont la fréquence cardiaque est déjà basse au début du traitement (moins de 60 bpm), qui ont des antécédents de syncope ou d'arythmie, de syndrome de dysfonctionnement sinusal, de bloc sino-auriculaire, de bloc auriculo-ventriculaire, de

cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. On doit dans la mesure du possible éviter d'employer ZYKADIA en association avec des agents réputés causer de la bradycardie (p. ex., bêtabloquants, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, clonidine et digoxine) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être mesurées régulièrement durant le traitement par ZYKADIA. En présence de bradycardie symptomatique qui ne menace pas le pronostic vital, on doit suspendre le traitement par ZYKADIA jusqu'à ce que la bradycardie redevienne asymptomatique ou que la fréquence cardiaque remonte pour s'établir à au moins 60 bpm, évaluer la contribution des autres médicaments pris par le patient et reprendre le traitement en réduisant la dose de ZYKADIA au besoin. En cas de bradycardie menaçant la vie, il faut abandonner ZYKADIA définitivement si aucun autre médicament n'est mis en cause; toutefois, si ZYKADIA est pris avec des médicaments réputés causer de la bradycardie ou de l'hypotension, on doit suspendre son administration jusqu'à ce que la bradycardie redevienne asymptomatique ou que la fréquence cardiaque remonte pour s'établir à au moins 60 bpm; s'il est possible de modifier la dose des autres médicaments ou d'abandonner ces médicaments, on doit reprendre l'administration de ZYKADIA en réduisant la dose de 150 mg dès que la bradycardie redevient asymptomatique ou que la fréquence cardiaque est d'au moins 60 bpm, et mesurer souvent la fréquence cardiaque par la suite (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Allongement de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QTc a été observé durant l'emploi de ZYKADIA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Dans une analyse des données combinées de 7 études cliniques réunissant 925 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui ont reçu ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg par jour, une analyse des valeurs aberrantes parmi les données électrocardiographiques catégorielles qui existaient pour 919 patients a montré qu'il y avait eu un intervalle QTc > 500 ms de novo chez 12 patients (1,3 %), dont 6 chez qui l'intervalle QTc était élevé (> 450 ms) au départ. Chez 58 patients (6,3 %), l'intervalle QTc s'était allongé de plus de 60 ms par rapport à sa valeur de départ.

Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique, le céritinib causerait un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration atteinte (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'allongement de l'intervalle QTc peut entraîner une hausse du risque d'arythmie ventriculaire, dont la torsade de pointes. La torsade de pointes est une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'importance de l'allongement de l'intervalle QTc causé par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer la mort subite d'origine cardiaque. L'emploi de ZYKADIA est déconseillé en présence de syndrome du QT long congénital ou durant l'emploi de produits médicinaux réputés allonger l'intervalle QTc (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut corriger l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie avant d'administrer ZYKADIA.

L'administration de ZYKADIA à un patient ayant un plus haut risque de torsade de pointes en raison de l'emploi d'un médicament qui allonge l'intervalle QTc exige une prudence particulière.

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes comprennent, sans s'y

limiter : le fait d'être une femme; avoir au moins 65 ans; un intervalle QT/QTc déjà plus long que la normale; présence de variantes génétiques qui ont une incidence sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, particulièrement le syndrome du QT long congénital; les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, trouble de la conduction); antécédents d'arythmies; déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou états donnant lieu à un déséquilibre électrolytique (p. ex., vomissements persistants, trouble alimentaire); bradycardie; trouble neurologique aigu (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme cérébral); diabète; et neuropathie autonome.

Il faut réaliser des électrocardiogrammes (ECG) et doser les électrolytes régulièrement durant le traitement par ZYKADIA. ZYKADIA doit être arrêté définitivement en présence de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire polymorphe ou encore de manifestations d'arythmie grave. En présence d'un intervalle QTc de plus de 500 ms objectivé à l'occasion d'au moins 2 ECG distincts, on suspendra le traitement par ZYKADIA jusqu'à ce que cet intervalle revienne à sa valeur préthérapeutique ou passe sous les 481 ms, pour le reprendre en réduisant la dose de 150 mg (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent conseiller leurs patients à propos de la nature et des conséquences des altérations électrocardiographiques, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des stratégies de prise en charge du risque et de toute autre information pertinente concernant l'utilisation du médicament. Il faut conseiller au patient d'informer immédiatement son médecin s'il ressent un nouveau malaise ou une nouvelle douleur à la poitrine, un changement de fréquence cardiaque, des palpitations, des étourdissements ou une sensation de tête légère, s'il s'évanouit ou s'il commence à prendre de nouveaux médicaments ou modifie un traitement médicamenteux en cours.

Endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie

Dans une analyse des données combinées de 7 études cliniques réunissant 925 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé, une hyperglycémie (de tous grades) a été signalée chez 9,4 % des patients traités par ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg par jour; l'hyperglycémie a été de grade 3 ou 4 chez 5,4 % des patients.

Le risque d'hyperglycémie était plus grand chez les patients atteints de diabète et/ou qui prenaient des agents stéroïdiens.

Il faut mesurer la glycémie à jeun avant d'amorcer le traitement par ZYKADIA et périodiquement par la suite, si l'état clinique le justifie. On prescrira un traitement hypoglycémiant ou on optimisera le traitement en cours, s'il y a lieu. Selon la gravité de l'hyperglycémie, il peut être nécessaire de cesser temporairement d'administrer ZYKADIA et/ou d'en réduire la dose. Cesser définitivement le traitement par ZYKADIA si une prise en charge médicale optimisée ne permet pas d'équilibrer la glycémie d'une manière satisfaisante (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire,

8 EFFETS INDÉSIRABLES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gastro-intestinal

Dans une analyse des données combinées de 7 études cliniques réunissant 925 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé, des manifestations de toxicité gastro-intestinale (nausées, vomissements et diarrhée de tous grades) sont survenues chez 94,8 % des patients qui recevaient ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg. La diarrhée, les nausées et les vomissements ont touché respectivement 82,1 %, 74,7 % et 63,2 % des patients. Des nausées, des vomissements et une diarrhée persistants, de grade 1 ou 2, ont exigé la réduction de la dose. La diarrhée, les nausées et les vomissements ont été jugés sévères (grade 3 ou 4) chez 5,2 %, 5,3 % et 5,6 % des patients, respectivement. Les nausées ont mené à la discontinuation du traitement chez 0,5 % des patients, les vomissements, chez 0,4 % des patients et la diarrhée, chez 0,1 % des patients. La diarrhée, les nausées et les vomissements ont occasionné la modification de la dose ou l'interruption du traitement chez 15,0 %, 16,8 % et 19,2 % des patients, respectivement.

Lors d'une étude d'optimisation de la dose (A2112, ou ASCEND-8), diarrhée, nausées ou vomissements ont touché 76,9 % des 108 patients traités par ZYKADIA à la dose recommandée de 450 mg, prise avec des aliments. Il s'agissait principalement d'effets de grade 1 (52,8 %) et de grade 2 (22,2 %). Deux patients (1,9 %) ont présenté un événement de grade 3 chacun (diarrhée et vomissements). Chez 9 autres patients (8,3 %), on a dû interrompre le traitement en raison de diarrhée, de nausées ou de vomissements. Un réglage de dose a été nécessaire pour un patient (0,9) suite à des vomissements. La diarrhée, les nausées et les vomissements n'ont en aucun cas mené à une réduction de la dose ou à l'abandon de ZYKADIA (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut surveiller l'état des patients et offrir les soins standard dictés par l'état clinique, notamment en administrant des antidiarrhéiques et des antiémétiques ou des liquides (réhydratation). On peut suspendre le traitement ou réduire la dose (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Si des vomissements surviennent en cours de traitement, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais plutôt prendre la prochaine dose à l'heure habituelle.

Les patients qui avaient des nausées, des vomissements ou de la diarrhée tenaces de grade supérieur à 1 suivant les critères CTCAE ont été exclus des études déterminantes X2101, A2301 et A2303.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité

Dans l'analyse des données combinées de 7 études cliniques réunissant 925 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui ont reçu ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg par jour, des effets indésirables regroupés sous le terme d'hépatotoxicité ont été signalés chez 60,5 % des patients, et les plus fréquents (chez ≥ 5 % des patients) ont été des hausses du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) (51,0 %), d'aspartate aminotransférase (ASAT) (43,4 %) et de gamma-glutamyl transférase (GGT) (20,8 %).

Des effets indésirables regroupés sous le terme d'hépatotoxicité de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 37,8 % des patients, les plus fréquents (> 10 %) ayant été des valeurs accrues mesurées aux évaluations de la fonction hépatique : hausses des taux d'ALAT (25,0 %), de GGT (15,2 %) et d'ASAT (12,6 %).

Les effets indésirables regroupés sous le terme d'hépatotoxicité ont été maîtrisés par un arrêt temporaire du traitement ou une modification de la dose de céritinib chez 40,6 % des patients, et ont mené à l'abandon du traitement par le céritinib chez 1,0 % des patients. Les manifestations ont été graves chez 2,5 % des patients, et les plus fréquentes (> 0,5 %) ont été des hausses des taux d'ALAT

(1,1 %) et d'ASAT (0,9 %). Il n'y a eu aucun décès dû à des effets indésirables d'hépatotoxicité.

Des hausses simultanées du taux d'ALAT et d'ASAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et du taux de bilirubine totale à plus de 2 fois la LSN, associées à un taux normal de phosphatases alcalines, ont été observées chez moins de 1 % des patients au cours des études cliniques.

Il faut surveiller la fonction hépatique par dosage de ses paramètres (ALAT, ASAT et bilirubine totale) avant le début du traitement et tous les mois par la suite. En présence de hausse des taux des transaminases, une surveillance plus fréquente des transaminases hépatiques et la bilirubine totale doit être effectuée suivant l'état clinique. Selon la gravité des effets indésirables du médicament, il peut être nécessaire de cesser temporairement d'administrer ZYKADIA ou d'en réduire la dose (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), il faut réduire la dose de ZYKADIA d'environ le tiers, en l'arrondissant au plus proche multiple de 150 mg (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh).

Toxicité pancréatique

ZYKADIA a exercé des effets toxiques sur le pancréas dans des études non cliniques (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Dans une analyse des données combinées de 7 études cliniques réunissant 925 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui ont reçu ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg par jour, 0,5 % des patients ont souffert d'une pancréatite, grave dans tous les cas et mortelle chez l'un d'entre eux. Des manifestations liées à une pancréatite (tels qu'une pancréatite et des hausses des taux de lipase et d'amylase) sont survenues chez 9,6 % des patients, parmi lesquels 5,8 % ont présenté des manifestations de grade 3 ou 4 et 0,6 %, des manifestations graves.

Il faut mesurer les taux de lipase et d'amylase avant le début du traitement par ZYKADIA et périodiquement par la suite, suivant l'état clinique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe ou symptôme de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, il faut interrompre ou abandonner le traitement par ZYKADIA et instaurer une prise en charge adéquate (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance et tests de laboratoire

Détection de réarrangements d'ALK

Pour que le patient atteint de CPNPC localement avancé ou métastatique puisse recevoir ZYKADIA, la présence de réarrangements d'ALK doit être documentée chez lui au moyen d'une épreuve validée. Le dépistage du CPNPC avancé ou métastatique ALK-positif doit être réalisé dans un laboratoire détenant une compétence reconnue dans la technique employée. Si l'épreuve est mal exécutée, les résultats ne sont pas fiables. 99 % des participants à l'étude X2101 et 99,1 % des participants à l'étude A2303 ont démontré avoir la présence de réarrangements d'ALK-positif par collecte rétrospective des rapports de pathologiste faisant état des résultats du dépistage de l'ALK aberrant (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). Pour tous les patients de l'étude A2301 soumis à la répartition aléatoire, le statut ALK-positif a été confirmé par une analyse VENTANA ALK (D5F3) CDx (test d'immunohistochimie Ventana) effectuée par un

laboratoire central. L'utilité clinique de ZYKADIA n'ayant pas été établie chez le patient atteint de CPNPC ALK négatif, ZYKADIA n'est pas indiqué chez ce type de patient.

Surveillance de l'innocuité cardiaque

La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être mesurées régulièrement durant le traitement par ZYKADIA. De même, il faut réaliser un ECG avant le début du traitement et périodiquement par la suite, afin de dépister tout cas de baisse de la fréquence cardiaque ou d'allongement de l'intervalle QTc (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque). On doit envisager d'évaluer l'intervalle QT en consultation avec un cardiologue afin de s'assurer de prendre les bonnes décisions thérapeutiques.

Il faut mesurer les taux des électrolytes (potassium, calcium et magnésium) avant le début du traitement par ZYKADIA et périodiquement par la suite, surtout chez le patient exposé au risque de déséquilibre électrolytique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut corriger l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie avant d'administrer ZYKADIA.

Surveillance de la glycémie

Il faut mesurer la glycémie à jeun avant d'amorcer le traitement par ZYKADIA et périodiquement par la suite, si l'état clinique le justifie. On prescrira un traitement hypoglycémiant ou on optimisera le traitement en cours, s'il y a lieu (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance des taux de lipase et d'amylase

Il faut mesurer les taux de lipase et d'amylase avant le début du traitement par ZYKADIA et périodiquement par la suite, suivant l'état clinique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance de la fonction hépatique

Il faut effectuer les tests de la fonction hépatique par dosage de ses paramètres (ALAT, ASAT et bilirubine totale) avant le début du traitement et tous les mois par la suite. En présence de hausse des taux des transaminases, une surveillance plus fréquente des transaminases hépatiques et la bilirubine totale doit être effectuée suivant l'état clinique.

Surveillance de la fonction rénale

Il faut mesurer la créatininémie avant le début du traitement par ZYKADIA et périodiquement par la suite, suivant l'état clinique (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Rénal

Insuffisance rénale : Aucune étude n'a été axée sur l'emploi de ZYKADIA en présence d'insuffisance rénale. Cependant, les données existantes indiquent que l'élimination rénale du céritinib est négligeable. D'après les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez le patient atteint d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données sur l'emploi de ZYKADIA chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'emploi de cet agent chez ce type de patient commande la prudence (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

  On ignore si l'emploi de ZYKADIA peut causer l'infertilité chez l'homme et la femme.

- **Risque tératogène**

  Compte tenu de son mode d'action, ZYKADIA pourrait être nocif pour le fœtus quand il est administré chez la femme enceinte (voir 7.1 Populations particulières et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer de recourir à une méthode contraceptive très efficace durant le traitement par ZYKADIA et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite grave menaçant la vie ou mortelle ont été observés pendant l'emploi de ZYKADIA. Dans une analyse des données combinées de 7 études cliniques réunissant 925 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé ayant reçu ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg par jour, des effets indésirables de pneumopathie interstitielle/pneumonite ont été signalés chez 2,4 % des patients : pneumonite, 1,6 %; pneumopathie interstitielle, 0,4 % et infiltration pulmonaire, 0,3 %. Des effets indésirables de grade 3/4 sont survenus chez 1,3 % des patients : pneumonite, 1,0 %, pneumopathie interstitielle, 0,2 % et infiltration pulmonaire, 0,1 %.

Les manifestations ont nécessité une modification de la dose ou une interruption du traitement chez 1,2 % des patients, et ont mené à l'abandon du traitement par le céritinib chez 1,1 % des patients. Les manifestations ont été graves chez 1,7 % des patients. Une pneumonite a entraîné la mort de 2 patients.

Il faut surveiller l'état des patients qui ont des symptômes respiratoires évocateurs de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite. Après l'exclusion des autres causes possibles de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite, et si ces affections sont jugées liées à l'emploi de ZYKADIA, il faut abandonner définitivement cet agent (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'emploi de ZYKADIA chez la femme enceinte. ZYKADIA pourrait être nocif pour le fœtus quand il est administré chez la femme enceinte. Au cours d'une étude du développement embryo-fœtal comportant l'administration quotidienne de céritinib à des rates gravides durant l'organogenèse, on a observé chez les ratons des anomalies osseuses liées à la dose administrée après l'emploi de doses d'à peine 50 mg/kg (exposition moins de 0,5 fois l'exposition observée [ASC] chez l'humain après l'emploi de la dose recommandée). Un retard de l'ossification et des variations du squelette faisaient partie des observations effectuées.

Après l'administration quotidienne de céritinib à des lapines gravides durant l'organogenèse, on a observé chez les lapereaux des anomalies osseuses liées à la dose, dont une ossification incomplète, après l'administration de doses égales ou supérieures à 2 mg/kg/jour (donnant lieu à environ 0,015 fois l'exposition [ASC] observée chez l'humain à la dose recommandée). On a relevé une faible fréquence d'anomalies viscérales, dont l'absence ou la malposition de la vésicule biliaire et de l'artère sous-clavière (rétro-œsophagienne), après l'administration de doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour

(donnant lieu à environ 0,13 fois l'exposition [ASC] observée chez l'humain à la dose recommandée). Des manifestations de toxicité maternelle et des avortements sont survenus chez les lapines après l'administration de doses d'au moins 35 mg/kg ou plus (donnant lieu à environ 0,72 fois l'exposition [ASC] observée chez l'humain à la dose recommandée). De plus, on a observé une mortalité embryonnaire chez les lapins après l'emploi de doses de 50 mg/kg (donnant lieu à une exposition à peu près équivalente à l'exposition [ASC] observée chez l'humain à la dose recommandée). On ignore à quel risque l'humain pourrait être exposé. ZYKADIA ne doit pas être administré durant la grossesse sauf si les bienfaits attendus chez la mère l'emportent sur le risque auquel le fœtus est exposé.

Femmes aptes à procréer

Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par ZYKADIA et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Si ZYKADIA est administré à une femme enceinte, ou si une femme apte à procréer ou la partenaire d'un patient de sexe masculin tombe enceinte durant le traitement, il faut expliquer le risque auquel le fœtus peut être exposé et le risque de fausse couche à la patiente ou à la partenaire du patient.

Hommes

Les hommes qui reçoivent ZYKADIA doivent recourir à une méthode contraceptive appropriée tout au long du traitement et jusqu'à au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Si la partenaire d'un patient qui reçoit ZYKADIA tombe enceinte durant le traitement, il faut expliquer le risque auquel le fœtus peut être exposé et le risque de fausse couche au patient et à sa partenaire.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le céritinib passe dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et en raison du risque d'effet indésirable grave chez le nouveau-né ou le bébé nourri au sein, il faut choisir entre l'allaitement et le traitement par ZYKADIA, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de ZYKADIA n'ont pas été établies chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au cours des 7 études cliniques menées chez des patients ayant un CPNPC ALK-positif avancé et recevant à jeun la dose de 750 mg par jour, 168 des 925 patients (18,2 %) traités par ZYKADIA étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a pas observé de différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients plus âgés (≥ 65 ans) et les patients moins âgés (< 65 ans).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables, sans égard au lien avec le médicament à l'étude, énumérés ci-dessous reflètent l'exposition à ZYKADIA chez 925 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui ont reçu à jeun la dose de 750 mg prise par voie orale 1 fois par jour au cours de 7 études cliniques, dont les études A2301, X2101 et A2303 décrites ci-dessous.

La durée médiane de l'exposition à ZYKADIA administré à jeun à la dose de 750 mg était de 44,9 semaines (min.-max. : 0,1- 200,1 semaines).

Les effets indésirables survenus chez ≥ 20 % des 925 patients recevant ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg ont été les suivants : diarrhée (82,1 %), nausées (74,7 %), vomissements (63,2 %), hausse du taux d'ALAT (51,0 %), hausse du taux d'ASAT (43,4 %), perte d'appétit (39,5 %), fatigue (33,9 %), douleurs abdominales (31,0 %), perte de poids (27,6 %), constipation (24,0 %), toux (23,4 %), hausse de la créatininémie (22,1 %), hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines (21,6 %), hausse du taux de GGT (20,8 %), céphalées (20,6 %) et dyspnée (20,2 %).

Dans l'analyse des données combinées de 925 patients recevant ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg, des effets indésirables graves liés ou non au médicament à l'étude ont été signalés chez 409 (44,2 %) des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents, survenus chez ≥ 1 % des patients, ont été les suivants : pneumonie, dyspnée, nausées, vomissements, épanchement pleural, convulsions, épanchement péricardique, pyrexie, hyperglycémie, insuffisance respiratoire, détérioration de l'état de santé physique général, déshydratation, infection pulmonaire, pneumonite, embolie pulmonaire, péricardite, hausse du taux d'ALAT, asthénie, douleur thoracique non cardiaque et diarrhée.

Des effets indésirables nécessitant une modification de la dose ou une interruption du traitement ont été signalés chez 715 patients (77,3 %); ils étaient de grade 3 ou 4 chez 498 patients (53,8 %). Les effets indésirables (de tous grades, signalés chez ≥ 5 % des patients) ayant le plus souvent nécessité une modification de la dose ou une interruption du traitement ont été les suivants : hausse du taux d'ALAT (34,8 %), hausse du taux d'ASAT (22,8 %), vomissements (19,2 %), nausées (16,8 %), diarrhée (15,0 %), hausse de la créatininémie (6,9 %), fatigue (6,4 %), perte d'appétit (5,6 %) et hausse du taux de GGT (5,6 %).

Dans l'analyse des données combinées de 925 patients, le taux d'abandon définitif du traitement par le céritinib en raison d'effets indésirables a été de 12,1 %. Les effets indésirables qui ont le plus souvent (> 0,5 %) entraîné l'abandon du traitement par ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg, ont été la pneumonie (0,6 %) et l'insuffisance respiratoire (0,6 %).

Lors de l'étude d'optimisation de la dose A2112 (ASCEND-8) menée auprès de patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé ayant déjà suivi un traitement ou non, le profil d'innocuité global associé à l'administration de ZYKADIA à la dose recommandée de 450 mg avec des aliments (N=108) rejoignait celui observé à la dose de 750 mg prise à jeun (N=110), hormis une réduction des effets indésirables gastro-intestinaux. L'exposition au médicament à l'état d'équilibre était comparable avec les deux doses (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

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

CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique non traité auparavant

Étude de phase III A2301

L'étude A2301 était une étude de phase III multinationale ouverte contrôlée par agent actif, à répartition aléatoire, visant à comparer le céritinib (750 mg par jour à jeun) à la chimiothérapie de première intention standard (cisplatine ou carboplatine et pemetrexed administrés tous les 21 jours pendant 4 cycles, suivis d'un traitement d'entretien par le pemetrexed en l'absence de maladie évolutive) chez des adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé. Les patients du groupe chimiothérapie pouvaient recevoir ZYKADIA en cas de reprise de la progression de leur maladie confirmée par le comité d'examen indépendant (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

La majorité des patients étaient de race blanche (53,7 %) ou asiatique (42,0 %). L'âge médian des patients était de 54,0 ans (min.-max. : 22-81 ans); 78,5 % d'entre eux avaient moins de 65 ans. La majorité des patients avaient un adénocarcinome (96,5 %) et n'avaient jamais fumé (61,2 %). L'indice fonctionnel selon l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) était de 0, de 1 et de 2 chez 37,0 %, 56,4 % et 6,4 % des patients, respectivement, et des métastases cérébrales stables étaient présentes chez 32,2 % des patients au début de l'étude (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

Une chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante antérieure avait été administrée à 10 patients (5,3 %) du groupe céritinib et à 9 patients (4,8 %) du groupe chimiothérapie.

La durée médiane d'exposition au médicament à l'étude a été plus longue dans le groupe ZYKADIA (66,4 semaines, min.-max. : 1,0-144,4) que dans le groupe chimiothérapie + pemetrexed (26,9 semaines, min.-max. : 0,7-126,7).

La population de l'analyse de l'innocuité comprenait les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude (189 dans le groupe céritinib et 175 dans le groupe chimiothérapie). Tous les patients (100 %) du groupe céritinib et 170 patients (97,1 %) du groupe chimiothérapie ont connu au moins un effet indésirable pendant la période de traitement.

Les effets indésirables, sans égard au lien avec le médicament à l'étude, signalés le plus souvent dans le groupe ZYKADIA (chez ≥ 10 % des patients) ont été les suivants : diarrhée, nausées, vomissements, hausse du taux d'ALAT, hausse du taux d'ASAT, hausse du taux de GGT, hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines, perte d'appétit, fatigue, douleurs abdominales, toux, perte de poids, hausse de la créatininémie, douleurs épigastriques, douleur thoracique non cardiaque, constipation, dorsalgie, pyrexie, asthénie, céphalées, dyspnée, anémie, éruption cutanée, étourdissements, douleurs musculosquelettiques, allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG, hyperglycémie, douleurs dans les membres, prurit et hausse du taux d'amylase.

Des effets indésirables graves, sans égard au lien avec le médicament à l'étude, ont été signalés chez 37,0 % des patients du groupe ZYKADIA et 35,4 % des patients du groupe chimiothérapie, et ont été de grade 3 ou 4 chez la plupart d'entre eux (31,2 % dans le groupe ZYKADIA vs 30,3 % dans le groupe chimiothérapie). Les effets indésirables graves signalés le plus souvent (> 1 % des patients) dans le groupe ZYKADIA ont été les suivants : pneumonie, épanchement pleural, vomissements, nausées, dyspnée, hyperglycémie, hausse du taux d'ASAT, épanchement péricardique, hausse du taux d'ALAT, diarrhée, dorsalgie, infection pulmonaire, embolie pulmonaire, hausse de la créatininémie, métastases touchant le système nerveux central (SNC), pyrexie, détérioration de l'état de santé physique général, fatigue, douleur thoracique non cardiaque, fibrillation auriculaire, étourdissements, malaise, paresthésie et fonction hépatique anormale.

Des effets indésirables ayant nécessité une modification de la dose ou une interruption du traitement sont survenus chez 80,4 % et 44,6 % des patients du groupe ZYKADIA et du groupe chimiothérapie, respectivement. Les effets indésirables, sans égard au lien avec le médicament à l'étude, signalés chez au moins des 10 % des patients qui ont entraîné le plus souvent une modification de la dose ou une interruption du traitement ont été une hausse du taux d'ALAT (47,6 %), une hausse du taux d'ASAT

(33,9 %), des vomissements (15,3 %), une hausse de la créatininémie (13,8 %), une hausse du taux de GGT (13,2 %), la diarrhée (12,7 %) et des nausées (11,6 %) dans le groupe ZYKADIA, et une neutropénie (10,3 %) dans le groupe chimiothérapie.

Des effets indésirables, sans égard au lien avec le médicament à l'étude, ayant mené à l'abandon du traitement sont survenus chez 21 patients (11,1 %) du groupe ZYKADIA et 29 patients (16,6 %) du groupe chimiothérapie. Les effets indésirables signalés (chez ≥ 1 % des patients) ayant mené à l'abandon du traitement à l'étude, sans égard au lien avec le médicament à l'étude, ont été une hausse de la créatininémie (2,1 %), une hausse du taux de lipase (1,1 %) et une hausse du taux d'amylase (1,1 %) dans le groupe ZYKADIA, et une hausse de la créatininémie (3,4 %), une baisse de la clairance rénale de la créatinine (1,7 %), la dyspnée (1,1 %) et des acouphènes (1,1 %) dans le groupe chimiothérapie.

Au cours du traitement, 11 patients (5,8 %) du groupe ZYKADIA sont morts; 7 par suite d'une progression de la maladie et 4 en raison d'effets indésirables (infarctus du myocarde, infection des voies respiratoires, pneumonite et cause inconnue, un cas de chacun).

Le Tableau 3 expose la fréquence des effets indésirables très fréquents et fréquents survenus chez les patients ayant reçu ZYKADIA à jeun à une dose de 750 mg durant l'étude A2301.

Tableau 3. Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients qui ont reçu ZYKADIA à jeun à une dose de 750 mg durant l'étude A2301

Système, organe ou appareil Terme privilégié	**ZYKADIA N = 189 n (%)**		**Chimiothérapie N = 175 n (%)**	
	Tous grades confondus n (%)	**Grade 3 ou 4 n (%)**	**Tous grades confondus (%)**	**Grade 3 ou 4 n (%)**
Systèmes sanguin et lymphatique				
Anémie	28 (14,8)	4 (2,1)	62 (35,4)	13 (7,4)
Appareil cardiovasculaire				
Bradycardie[e]	6 (3,2)	0	1 (0,6)	0
Péricardite[h]	8 (4,2)	3 (1,6)	3 (1,7)	2 (1,1)
Fonction visuelle				
Trouble de la vue[l]	7 (3,7)	0	7 (4,0)	0
Appareil digestif				
Douleurs abdominales[a]	75 (39,7)	7 (3,7)	20 (11,4)	0
Constipation	36 (19,0)	0	38 (21,7)	0
Diarrhée	160 (84,7)	10 (5,3)	19 (10,9)	2 (1,1)
Nausées	130 (68,8)	5 (2,6)	97 (55,4)	9 (5,1)
Trouble œsophagien[f]	28 (14,8)	1 (0,5)	13 (7,4)	1 (0,6)

Système, organe ou appareil Terme privilégié	ZYKADIA N = 189 n (%)		Chimiothérapie N = 175 n (%)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Vomissements	125 (66,1)	10 (5,3)	63 (36,0)	10 (5,7)
Organisme entier et point d'administration				
Fatigue[g]	83 (43,9)	13 (6,9)	85 (48,6)	11 (6,3)
Dorsalgie	36 (19,0)	3 (1,6)	32 (18,3)	4 (2,3)
Douleurs dans les membres	21 (11,1)	0	13 (7,4)	0
Fonction hépatobiliaire				
Résultats anormaux aux évaluations de la fonction hépatique[c]	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)
Hépatotoxicité[d]	4 (2,1)	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Paramètres biologiques				
Hausse du taux d'amylase	19 (10,1)	9 (4,8)	9 (5,1)	3 (1,7)
Hausse de la créatininémie	42 (22,2)	4 (2,1)	17 (9,7)	0
Allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG	21(11,1)	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,6)
Hausse du taux de lipase	7 (3,7)	7 (3,7)	0	0
Résultats anormaux aux dosages des paramètres hépatiques[b]	130 (68,8)	94 (49,7)	50 (28,6)	10 (5,7)
Perte de poids	45 (23,8)	7 (3,7)	26 (14,9)	1 (0,6)
Métabolisme et nutrition				
Perte d'appétit	64 (33,9)	2 (1,1)	55 (31,4)	2 (1,1)
Hyperglycémie	21 (11,1)	12 (6,3)	13 (7,4)	5 (2,9)
Hypophosphatémie	8 (4,2)	3 (1,6)	0	0
Fonctions rénale et urinaire				
Insuffisance rénale[k]	4 (2,1)	0	3 (1,7)	1 (0,6)
Poumons, thorax et médiastin				
Pneumonite[i]	3 (1,6)	1 (0,5)	0	0
Peau et tissu sous-cutané				
Éruption cutanée[j]	38 (20,1)	2 (1,1)	14 (8,0)	1 (0,6)

Système, organe ou appareil Terme privilégié	ZYKADIA N = 189 n (%)		Chimiothérapie N = 175 n (%)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles compris dans les termes groupés : [a] Termes privilégiés compris dans « douleurs abdominales » : douleurs abdominales, douleurs épigastriques, malaise abdominal et malaise épigastrique [b] Termes privilégiés compris dans « résultats anormaux aux dosages des paramètres hépatiques » : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyltransférase, hausse de la bilirubinémie, hausse du taux de transaminases, hausse des taux d'enzymes hépatiques, résultats anormaux aux évaluations de la fonction hépatique, hausse des valeurs obtenues aux évaluations de la fonction hépatique et hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines [c] Termes privilégiés compris dans « résultats anomaux aux évaluations de la fonction hépatique » : fonction hépatique anormale et hyperbilirubinémie [d] Termes privilégiés compris dans « hépatotoxicité » : lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite cholestatique, lésion hépatocellulaire et hépatotoxicité [e] Termes privilégiés compris dans « bradycardie » : bradycardie et bradycardie sinusale [f] Termes privilégiés compris dans « trouble œsophagien » : dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique et dysphagie [g] Termes privilégiés compris dans « fatigue » : fatigue et asthénie [h] Termes privilégiés compris dans péricardite : épanchement péricardique et péricardite [i] Termes privilégiés compris dans « pneumonite » : pneumopathie interstitielle et pneumonite [j] Termes privilégiés compris dans « éruption cutanée » : éruption cutanée, dermatite acnéiforme et éruption maculopapuleuse [k] Termes privilégiés compris dans « insuffisance rénale » : lésion rénale aiguë et insuffisance rénale [l] Termes privilégiés compris dans « trouble de la vue » : atteinte visuelle, vision trouble, photopsie, corps flottants, baisse de l'acuité visuelle, trouble de l'accommodation et presbytie				

CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique déjà traité

Étude de phase I X2101

L'étude de phase I X2101 est une étude de phase I menée en mode ouvert, comportant chez un seul groupe l'administration de doses croissantes et un volet de prolongation, et visant à évaluer l'innocuité, le comportement pharmacocinétique et l'activité antitumorale de ZYKADIA chez des porteurs avérés de tumeurs exprimant le gène ALK aberrant. Les données sur les effets indésirables sont issues de cette étude menée aux fins d'homologation chez 255 patients (dont 246 étaient atteints de CPNPC ALK-positif et 9 d'un autre type de cancer) qui ont reçu ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg.

Caractéristiques démographiques des participants à l'étude X2101 - L'âge médian des participants à cette étude était de 53 ans; 84,3 % des sujets avaient moins de 65 ans; 53,3 % des sujets étaient des femmes; 62,7 %, 34,1 % et 3,1 % respectivement des sujets étaient blancs, asiatiques ou d'une autre

origine ethnique; sur le plan histologique, le CPNPC était un adénocarcinome dans 89,8 % des cas; 96,9 % des sujets n'avaient jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs; l'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 ou 1 chez 88,6 % des participants; 48,6 % des sujets avaient des métastases cérébrales et, enfin, 66,7 % des sujets avaient reçu au moins 2 traitements dans le passé.

L'exposition médiane à ZYKADIA s'est étendue sur 43,0 semaines (extrêmes de 0,4 et 200,1 semaines). L'intensité médiane de la dose était de 610,3 mg/jour (extrêmes de 226,5 à 750 mg à jeun une fois par jour). Les effets indésirables ont entraîné l'interruption du traitement et la réduction de la dose chez 88,9 % et 97,5 % des patients, respectivement. Les effets indésirables rapportés le plus souvent, chez au moins 10 % des patients et ayant mené à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement, ont été la hausse du taux d'ALAT (32,5 %), les nausées (20,8 %), la diarrhée (19,2 %), la hausse du taux d'ASAT (18,8 %) et les vomissements (18,0 %).

Durant l'étude X2101, 54,5 % des patients ont abandonné le traitement définitivement en raison de l'évolution du cancer et 11,0 %, en raison d'un effet indésirable en tant que principal motif d'abandon. Les plus fréquents effets indésirables ayant entraîné l'abandon d'au moins 1 patient ont été la pneumonie (1,6 %), l'insuffisance respiratoire (1,2 %), la pneumonite (0,8 %), la perte d'appétit (0,8 %), la détérioration générale de l'état physique (0,8 %) et les nausées (0,8 %).

Durant l'étude X2101, des effets indésirables graves ont été reportés chez 56,9 % des patients. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 1 % des sujets ont été les suivants : pneumonie (7,5 %), crise d'épilepsie (6,3 %), dyspnée (5,9 %), pneumonite (3,5 %), insuffisance respiratoire (2,4 %), épanchement péricardique (2,4 %), détérioration générale de l'état physique (2,4 %), hyperglycémie (2,4 %), nausées (2,4 %), hausse du taux d'ALAT (2,0 %), céphalées (2,0 %), péricardite (2,0 %), déshydratation (1,6 %), pneumothorax (1,6 %), douleur thoracique non cardiaque (1,6 %), pyrexie (1,6 %), vomissements (1,2 %), hausse du taux d'ASAT (1,2 %), embolie pulmonaire (1,2 %), ataxie (1,2 %), diarrhée (1,2 %), épanchement pleural (1,2 %) et sepsis (1,2 %).

Le décès de patients durant le traitement ou au cours des 28 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose de ZYKADIA est survenu à une fréquence de 17,3 %, dont 11,8 % des décès attribuables à l'indication du traitement, et 5,5 %, aux causes suivantes : pneumonie (3 patients), insuffisance respiratoire (3 patients), pneumopathie interstitielle ou pneumonite, pneumothorax, hémorragie gastrique, tuberculose pulmonaire, tamponnade cardiaque, défaillance de plusieurs organes, euthanasie et sepsis (1 décès chacun).

Le Tableau 4 expose la fréquence des effets indésirables très fréquents et fréquents survenus chez les patients ayant reçu ZYKADIA à jeun à raison de 750 mg durant l'étude X2101.

Tableau 4. Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients qui ont reçu ZYKADIA à jeun à raison de 750 mg durant l'étude X2101

Système, organe ou appareil **Terme privilégié**	**ZYKADIA** **N = 255** **n (%)**	
	Tous grades confondus	**Grade 3 ou 4**
Systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	34 (13,3)	13 (5,1)
Appareil cardiovasculaire		
Bradycardie[a]	9 (3,5)	0
Fonction visuelle		

Système, organe ou appareil Terme privilégié	ZYKADIA N = 255 n (%)	
	Tous grades confondus	**Grade 3 ou 4**
Trouble de la vue[b]	34 (13,3)	0
Appareil digestif		
Diarrhée	221 (86,7)	16 (6,3)
Nausées	216 (84,7)	17 (6,7)
Vomissements	160 (62,7)	15 (5,9)
Douleurs abdominales[c]	145 (56,9)	6 (2,4)
Constipation	91 (35,7)	0
Trouble œsophagien[d]	55 (21,6)	2 (0.8)
Organisme entier et point d'administration		
Fatigue[e]	148 (58)	17 (6,7)
Paramètres biologiques		
Hausse du taux d'ALAT	122 (47,8)	81 (31,8)
Hausse du taux d'ASAT	91 (35,7)	36 (14,1)
Hausse de la créatininémie	48 (18,8)	0
Hausse du taux de lipase	35 (13,7)	23 (9,0)
Allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG	12 (4,7)	3 (1,2)
Hausse de la bilirubinémie	10 (3,9)	1 (0,4)
Métabolisme et nutrition		
Perte d'appétit	99 (38,8)	5 (2,0)
Hyperglycémie	26 (10,2)	17 (6,7)
Hypophosphatémie	19 (7,5)	10 (3,9)
Système nerveux		
Neuropathie[f]	44 (17,3)	0
Fonctions rénale et urinaire		
Insuffisance rénale[g]	6 (2,4)	1 (0,4)
Atteinte rénale[h]	5 (2,0)	1 (0,4)
Poumons, thorax et médiastin		
Pneumonite[i]	12 (4,7)	9 (3,5)
Peau et tissu sous-cutané		
Éruption cutanée[j]	50 (19,6)	0

Troubles compris dans les termes groupés :[a] Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale)
[b] Trouble de la vue (atteinte visuelle, vision trouble, photopsie, corps flottants, trouble de l'accommodation, presbytie, baisse de l'acuité visuelle)
[c] Douleurs abdominales (douleurs abdominales, douleurs épigastriques, malaise abdominal, malaise épigastrique)
[d] Trouble œsophagien (dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique, dysphagie)

Système, organe ou appareil Terme privilégié	ZYKADIA N = 255 n (%)	
	Tous grades confondus	**Grade 3 ou 4**
[e] Fatigue (fatigue, asthénie) [f] Neuropathie (paresthésie, faiblesse musculaire, trouble de la démarche, neuropathie périphérique, hypoesthésie, neuropathie sensitive périphérique, dysesthésie, névralgie, neuropathie motrice périphérique, hypotonie, polyneuropathie) [g] Insuffisance rénale (lésion rénale aiguë, insuffisance rénale) [h] Atteinte rénale (azotémie, atteinte rénale) [i] Pneumonite (pneumopathie interstitielle, pneumonite) [j] Éruption cutanée (éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, dermatite acnéiforme)		

Étude de phase III A2303

L'étude A2303 est une étude de phase III menée en mode ouvert avec répartition aléatoire, qui visait à comparer ZYKADIA à la chimiothérapie standard (pemetrexed/docetaxel) chez des adultes. Les patients du groupe chimiothérapie pouvaient passer au groupe ZYKADIA (à raison de 750 mg à jeun) en cas de reprise de la progression de leur maladie confirmée par le comité d'examen indépendant. Les données sur les effets indésirables sont fondées sur les données d'innocuité recueillies chez 115 patients de cette étude menée à des fins d'homologation.

Les caractéristiques démographiques de la population de l'étude A2303 étaient les suivantes : l'âge médian des patients était de 54,0 ans (min.-max. : 28-84 ans), 77,1 % d'entre eux avaient moins de 65 ans et 55,8 % étaient des femmes. La population de l'étude comptait 64,5 % de Blancs, 29,4 % d'Asiatiques, 0,4 % de Noirs et 2,6 % de patients ayant d'autres origines ethniques. La grande majorité des patients avaient un adénocarcinome (97,0 %) et n'avaient jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs (96,1 %). L'indice fonctionnel ECOG était de 0 chez 46,3 % des patients, de 1 chez 47,6 % des patients et de 2 chez 6,1 % des patients, et 58,0 % des patients étaient porteurs de métastases cérébrales au départ. Tous les patients avaient déjà suivi un traitement par le crizotinib. À une exception près, ils avaient tous déjà reçu une chimiothérapie (y compris un doublet à base de sels de platine) alors que leur cancer en était à un stade avancé. De plus, 11,3 % des patients du groupe ZYKADIA et 12,1 % des patients du groupe chimiothérapie avaient déjà reçu deux protocoles de chimiothérapie pour leur cancer avancé.

La durée médiane de l'exposition au médicament à l'étude a été plus longue dans le groupe ZYKADIA (30,3 semaines; min.-max. : 0,3-122,9 semaines) que dans le groupe chimiothérapie (6,3 semaines [min.-max. : 3,0-69,1 semaines]; pemetrexed : 14,1 semaines [min.-max. : 3,0- 69,1 semaines]; docetaxel : 6,1 semaines [min.-max. : 3,0-36,0 semaines).

La population de l'analyse de l'innocuité englobait les patients qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude (soit 115 patients du groupe céritinib et 113 patients du groupe chimiothérapie). Tous les patients (100 %) du groupe céritinib et tous les patients du groupe chimiothérapie à une exception près (99 %) ont subi au moins un effet indésirable durant la période de traitement. La fréquence globale des effets indésirables graves (Grade 3 ou 4) était plus élevée dans le groupe ZYKADIA que dans le groupe chimiothérapie (77 % vs 64 %); il en était de même pour la fréquence des effets indésirables graves (43 % vs 32 %). Des effets indésirables ayant nécessité une modification posologique (réduction de la dose, interruption du traitement ou report de l'administration de celui-ci) ont été signalés chez 80 % des patients du groupe ZYKADIA et chez 38 % des patients du groupe chimiothérapie. Les effets indésirables qui ont le plus souvent nécessité une modification de la dose

dans le groupe céritinib sont l'hépatotoxicité (36,5 % des patients) et la toxicité gastro-intestinale (34,8 % des patients).

Le Tableau 5 fait état de la fréquence des effets indésirables très fréquents et fréquents qui sont survenus chez les patients ayant reçu ZYKADIA à jeun à raison de 750 mg durant l'étude A2303.

Tableau 5. Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients qui ont reçu ZYKADIA à jeun à raison de 750 mg durant l'étude A2303

Système, organe ou appareil Terme privilégié	**ZYKADIA N = 115 n (%)**		**Chimiothérapie N = 113 n (%)**	
	Tous grades confondus n (%)	**Grade 3 ou 4 n (%)**	**Tous grades confondus n (%)**	**Grade 3 ou 4 n (%)**
Systèmes sanguin et lymphatique				
Anémie	6 (5,2)	0	19 (16,8)	5 (4,4)
Appareil cardiovasculaire				
Péricardite[g]	8 (7,0)	4 (3,5)	1 (0,9)	1 (0,9)
Bradycardie[d]	3 (2,6)	0	1 (0,9)	0
Fonction visuelle				
Troubles de la vue[l]	4 (3,5)	0	3 (2,7)	1 (0,9)
Appareil digestif				
Diarrhée	83 (72,2)	5 (4,3)	20 (17,7)	1 (0,9)
Nausées	76 (66,1)	9 (7,8)	26 (23,0)	2 (1,8)
Vomissements	60 (52,2)	9 (7,8)	6 (5,3)	1 (0,9)
Douleurs abdominales[a]	41 (35,7)	2 (1,7)	17 (15,0)	1 (0,9)
Constipation	22 (19,1)	0	15 (13,3)	0
Trouble œsophagien[e]	10 (8,7)	1 (0,9)	4 (3,5)	0
Organisme entier et point d'administration				
Fatigue[f]	54 (47,0)	11 (9,6)	53 (46,9)	12 (10,6)
Dorsalgie	25 (21,7)	1 (0,9)	8 (7,1)	3 (2,7)
Troubles hépatobiliaires				
Résultats anormaux aux évaluations de la fonction hépatique[b]	4 (3,5)	0	2 (1,8)	1 (0,9)
Hépatotoxicité[c]	2 (1,7)	0	0	0

Système, organe ou appareil Terme privilégié	ZYKADIA N = 115 n (%)		Chimiothérapie N = 113 n (%)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Paramètres biologiques				
Hausse du taux d'ALAT	49 (42,6)	24 (20,9)	10 (8,8)	2 (1,8)
Hausse du taux d'ASAT	42 (36,5)	16 (13,9)	5 (4,4)	1 (0,9)
Perte de poids	34 (29,6)	3 (2,6)	7 (6,2)	1 (0,9)
Hausse du taux de gamma-glutamyltransférase (GGT)	26 (22,6)	24 (20,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Hausse de la créatininémie	22 (19,1)	0	0	0
Allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG	13 (11,3)	1 (0,9)	0	0
Hausse du taux d'amylase	7 (6,1)	5 (4,3)	3 (2,7)	3 (2,7)
Hausse de la bilirubinémie	1 (0,9)	0	1 (0,9)	0
Métabolisme et nutrition				
Perte d'appétit	48 (41,7)	2 (1,7)	22 (19,5)	3 (2,7)
Hyperglycémie	8 (7,0)	6 (5,2)	3 (2,7)	2 (1,8)
Hypophosphatémie	3 (2,6)	0	4 (3,5)	1 (0,9)
Fonctions rénale et urinaire				
Insuffisance rénale[j]	1 (0,9)	0	0	0
Atteinte rénale[k]	1 (0,9)	0	0	0
Poumons, thorax et médiastin				
Pneumonite[h]	1 (0,9)	1 (0,9)	3 (2,7)	3 (2,7)
Peau et tissu sous-cutané				
Éruption cutanée[i]	15 (13,0)	0	14 (12,4)	0

Système, organe ou appareil Terme privilégié	ZYKADIA N = 115 n (%)		Chimiothérapie N = 113 n (%)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles compris dans les termes privilégiés : [a] Douleurs abdominales, douleurs épigastriques, malaise abdominal, malaise épigastrique [b] Fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie [c] Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite cholestatique, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité [d] Bradycardie, bradycardie sinusale [e] Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique, dysphagie [f] Fatigue, asthénie [g] Épanchement péricardique, péricardite [h] Pneumopathie interstitielle, pneumonite [i] Éruption cutanée, dermatite acnéiforme, éruption maculopapuleuse [j] Lésion rénale aiguë, insuffisance rénale [k] Azotémie, atteinte rénale [l] Atteinte visuelle, vision trouble, photopsie, corps flottants, baisse de l'acuité visuelle, trouble de l'accommodation, presbytie				

Étude de phase I A2112

L'étude de phase I A2112, menée sans insu avec répartition aléatoire, comparait l'efficacité et l'innocuité de ZYKADIA, ainsi que l'exposition générale au médicament, obtenues suivant une administration 1 fois par jour à raison de 450 mg ou de 600 mg avec un repas faible en gras, ou à jeun à la dose de 750 mg. Les données sur les effets indésirables médicamenteux sont issues des résultats sur l'innocuité obtenus auprès de 304 patients ayant pris part à cette étude.

Les caractéristiques de la population de l'étude A2112 étaient les suivantes : âge médian de 54,0 ans (extrêmes : 21 et 87 ans); âge inférieur à 65 ans (79,7 %); sexe féminin (50,7 %); race blanche (59,8 %), race asiatique (33,3 %), race noire (0,7 %) et autre race (3,9 %). La majorité des patients avaient un adénocarcinome (94,8 %) et étaient soit des non-fumeurs (56,2 %), soit d'anciens fumeurs (34,6%). L'indice fonctionnel OMS était de 0/1/2 chez 32,7 %/58,8 %/8,5 % des patients, respectivement, et 35,6 % d'entre eux avaient des métastases cérébrales au départ.

Dans l'ensemble de la population, 211 patients (69,0 %) n'avaient jamais reçu d'anticancéreux (69,4 % et 64,4 % des patients recevant les doses de 450 mg et de 600 mg avec un repas, et 72,1 % des patients recevant la dose de 750 mg à jeun). Dans les groupes traités par les doses de 450 mg avec un repas, de 600 mg avec un repas et de 750 mg à jeun, 6 (5,6 %), 5 (5,7 %) et 3 patients (2,7 %), respectivement avaient déjà reçu au moins 3 traitements anticancéreux. Ces derniers étaient le plus souvent (chez > 20,0 % de tous les patients de l'ensemble d'analyse intégral) le cisplatine (22,5 %), le crizotinib (21,6 %) et le pemetrexed (21,2 %).

La population évaluée pour l'innocuité était formée des patients qui avaient reçu au moins une dose du médicament à l'étude (soit 108, 86 et 110 patients, respectivement des groupes traités à raison de 450 mg et de 600 mg avec un repas et de 750 mg à jeun).

Pour l'ensemble des patients traités, la durée médiane de l'exposition au médicament s'est chiffrée à 78,21 semaines (extrêmes : 0,3 et 228,1); elle était comparable dans les trois groupes.

Presque tous les patients traités (99,0 %) ont signalé au moins un effet indésirable; la proportion de patients ayant signalé un effet indésirable – lié ou non au médicament à l'étude – était semblable dans les trois groupes (100,0 %, 97,7 % et 99,1 %, respectivement dans les groupes traités à raison de 450 mg et de 600 mg avec un repas et de 750 mg à jeun).

Dans l'ensemble, 107 patients (35,2 %) ont éprouvé un effet indésirable grave (tous grades confondus, et sans égard au lien avec le médicament à l'étude) durant la période de traitement; ceux-ci ont été moins fréquents dans les groupes traités à raison de 450 mg avec un repas (32,4 %) et de 750 mg à jeun (30,9 %) que dans celui qui recevait la dose de 600 mg avec un repas (44,2 %). La proportion globale de patients ayant subi un effet indésirable grave que l'on soupçonnait lié au médicament à l'étude était faible (10,9 %), et surtout dans les groupes recevant les doses de 450 mg avec un repas (7,4 %) et de 750 mg à jeun (10,9%) comparativement au groupe traité à la dose de 600 mg (15,1 %).

Le nombre de patients qui ont abandonné le médicament à l'étude pour cause d'effets indésirables (n = 26; 8,6 %) était comparable dans les trois groupes : 9, 7 et 10 patients recevant les doses de 450 mg et de 600 mg avec un repas et de 750 mg à jeun, respectivement.

Le taux global d'effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose ou l'interruption du traitement s'est chiffré à 70,1 %. Le taux le plus faible a été relevé dans le groupe traité à raison de 450 mg avec un repas : 56,5 %, comparativement à 77,9 % et à 77,3 % dans les groupes recevant les doses de 600 mg avec un repas et de 750 mg à jeun.

La fréquence et l'intensité des effets indésirables gastro-intestinaux liés au médicament étaient moindres chez les patients traités par ZYKADIA à raison de 450 mg avec des aliments (diarrhée, 59,3 %; nausées, 42,6 % et vomissements, 38.0 % – de grade 3/4 dans 0,9 % des cas) comparativement à ce qu'on a observé avec la dose de 750 mg à jeun (diarrhée, 80,0 %; nausées, 60.0 % et vomissements, 65,5 % – de grade 3/4 dans 4,5 % des cas). Dans le groupe recevant ZYKADIA à 450 mg avec des aliments, 24,1 % et 55,6 % des patients, respectivement ont subi au moins un effet indésirable commandant une réduction de la dose ou l'interruption du traitement.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquents : pancréatite

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquents : lésion hépatique médicamenteuse

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique non traité auparavant

Tableau 6. Principales anomalies des paramètres biologiques rapportées chez > 10 % des sujets ayant reçu ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg durant l'étude A2301 (tous grades NCI-CTCAE confondus)

	ZYKADIA N = 189		Chimiothérapie N = 175	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4
	%	%	%	%
Paramètres biochimiques				
Hausse du taux d'ALAT	92,6	33,9	66,3	3,4
Hausse du taux d'ASAT	87,8	20,1	59,4	2,3
Hausse du taux de GGT	84,7	48,7	69,1	9,1
Hausse du taux de phosphatases alcalines	81,5	11,6	46,9	1,7
Hausse de la créatininémie	78,8	4,2	37,1	0,6
Hausse de la glycémie	51,9	10,1	69,1	10,3
Hausse de la phosphatémie	37,6	3,7	27,4	3,4
Hausse du taux d'amylase	37,0	7,4	44,0	4,6
Hausse du taux de bilirubine (totale)	16,4	0,5	6,9	0,6
Paramètres hématologiques				
Baisse du taux d'hémoglobine	68,8	3,7	85,7	10,9
Baisse du nombre de neutrophiles	28,0	2,1	60,0	19,4
Baisse du nombre de plaquettes	17,5	1,0	39,4	5,1

CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique déjà traité

Tableau 7. Principales anomalies des paramètres biologiques rapportées chez > 10 % des sujets ayant reçu la dose de 750 mg à jeun durant l'étude X2101 (tous grades NCI-CTCAE confondus)

	ZYKADIA N = 255	
	Tous grades confondus	**Grade 3 ou 4**
	%	**%**
Paramètres biochimiques		
Hausse du taux d'ALAT	83,9	32,1
Hausse du taux d'ASAT	77,6	18,1
Hausse de la créatininémie	51,4	2,4
Hausse de la glycémie	58	15,3
Hausse du taux d'acide urique	50,2	9,0
Baisse de la phosphatémie	43,9	9,0
Hausse du taux d'amylase	32,9	8,3
Hausse du taux de lipase	34,1	14,1
Hausse de la bilirubinémie (totale)	20,4	0,8
Paramètres hématologiques		
Baisse du taux d'hémoglobine	85,9	7,1
Baisse du nombre de lymphocytes	79,2	35,7
Baisse du nombre de neutrophiles	30,6	3,9

Tableau 8. Principales anomalies des paramètres biologiques rapportées chez > 10 % des sujets ayant reçu la dose de 750 mg à jeun durant l'étude A2303 (tous grades NCI-CTCAE confondus)

	ZYKADIA N = 115		Chimiothérapie N = 113	
	Tous grades confondus	**Grade 3 ou 4**	**Tous grades confondus**	**Grade 3 ou 4**
	%	**%**	**%**	**%**
Paramètres biochimiques				
Hausse du taux d'ALAT	80,9	24,3	45,1	2,7
Hausse de la créatininémie	79,1	0	20,3	0
Hausse du taux d'ASAT	75,6	14,8	32,7	1,8
Hausse du taux de GGT	74,8	40,0	44,2	5,3
Hausse de la glycémie	49,6	9,6	46,0	6,2
Hausse de la phosphatémie	40,0	5,2	22,1	2,7
Hausse du taux d'amylase	37,4	5,2	26,5	5,3
Paramètres hématologiques				
Baisse du nombre de lymphocytes	67,0	18,3	60,2	23,9
Baisse du taux d'hémoglobine	64,3	0,9	50,4	4,4

	ZYKADIA N = 115		Chimiothérapie N = 113	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4
	%	%	%	%
Baisse du nombre de neutrophiles	20,9	1,7	39,9	26,6

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

Médicaments dont l'emploi peut faire augmenter la concentration plasmatique de céritinib

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A

Le céritinib est un substrat de la CYP3A et sa biotransformation dépend principalement de cette isoenzyme. Chez 19 sujets sains qui avaient reçu une dose unique de 450 mg de céritinib à jeun avec du kétoconazole (inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A et de la glycoprotéine P), pris à raison de 200 mg, 2 fois par jour, durant 14 jours, l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de céritinib se sont révélées 2,9 fois (intervalle de confiance [IC] à 90 % de 2,5 à 3,3) et 1,2 fois plus élevées (IC à 90 % de 1,1 à 1,4) que si le céritinib avait été pris seul. Il faut éviter d'administrer le céritinib avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A comme le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et la néfazodone, entre autres. De même, l'emploi du céritinib avec des inhibiteurs modérément puissants de la CYP3A exige la prudence et la surveillance étroite de l'apparition d'effets indésirables.

D'après des simulations, on prévoit que, à l'état d'équilibre, la prise de céritinib en doses moins fortes avec du kétoconazole (200 mg, 2 fois par jour, durant 14 jours) et l'emploi du céritinib seul donneront lieu à une ASC et une C_{max} en céritinib comparables.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P

Les données *in vitro* indiquent que le céritinib est un substrat de la glycoprotéine P (un transporteur d'efflux). Il est probable que l'administration de ZYKADIA avec des médicaments qui inhibent la glycoprotéine P entraîne l'augmentation de la concentration de céritinib. L'emploi du céritinib avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P exige la prudence et la surveillance étroite de l'apparition d'effets indésirables.

Médicaments dont l'emploi peut faire diminuer la concentration plasmatique de céritinib

Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A et de la glycoprotéine P

Chez 19 sujets sains, l'administration d'une dose unique de 750 mg de céritinib à jeun avec de la rifampine (inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A et de la glycoprotéine P), prise à raison de 600 mg/jour durant 14 jours, s'est traduite par des baisses de 70 % (IC à 90 % de 61 % à 77 %) de l'ASC et de 44 % (IC à 90 % de 24 % à 59 %) de la C_{max} observées normalement quand le céritinib est pris seul. Il faut éviter d'administrer le céritinib avec des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampine et le millepertuis

(Hypericum perforatum), entre autres. De même, l'emploi du céritinib avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P exige la prudence.

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le céritinib

Substrats des isoenzymes CYP3A et CYP2C9

Les données *in vitro* indiquent que le céritinib est un inhibiteur concurrentiel du métabolisme des substrats des isoenzymes CYP3A et CYP2C9. De plus, l'inhibition de la CYP3A s'est révélée liée au temps écoulé. L'administration concomitante d'une dose unique de midazolam (substrat sensible à la CYP3A) après 3 semaines de traitement par ZYKADIA (750 mg par jour, à jeun) a multiplié l'ASC_{inf} du midazolam par 5,4 (IC à 90 % de 4,6 à 6,3) comparativement à la prise du midazolam seul. Il faut éviter d'administrer le céritinib avec des substrats dont la biotransformation dépend principalement de la CYP3A ou avec des substrats de la CYP3A connus pour avoir un faible indice thérapeutique (p. ex., cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, tacrolimus, alfentanil et sirolimus). Si une telle association est absolument nécessaire, il faut envisager de réduire la dose des médicaments qui sont des substrats de la CYP3A ayant un faible indice thérapeutique.

L'administration concomitante d'une dose unique de warfarine (substrat de la CYP2C9) après 3 semaines de traitement par ZYKADIA (750 mg par jour, à jeun) a multiplié l'ASC_{inf} de la S-warfarine par 54 % (IC à 90 % de 36 % à 75 %) comparativement à la prise de warfarine seule. Il faut éviter d'administrer ZYKADIA avec des substrats dont la biotransformation dépend principalement de la CYP2C9 ou avec des substrats de la CYP2C9 connus pour avoir un faible indice thérapeutique (p. ex., phénytoïne et warfarine). Si une telle association est absolument nécessaire, il faut envisager de réduire la dose des médicaments qui sont des substrats de la CYP2C9 ayant un faible indice thérapeutique. Il est recommandé d'accroître la fréquence de surveillance du rapport international normalisé (RIN) lorsque ZYKADIA doit être administré conjointement avec la warfarine, car l'effet anticoagulant de la warfarine pourrait être amplifié (voir Interactions médicamenteuses sous 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Substrats des isoenzymes CYP2A6 et CYP2E1

D'après les données *in vitro*, le céritinib inhibe également les isoenzymes CYP2A6 et CYP2E1 quand il est présent en concentration thérapeutique. Par conséquent, s'il est administré avec des médicaments dont la biotransformation dépend principalement de ces isoenzymes, le céritinib pourrait faire augmenter les concentrations plasmatiques de ces produits. L'emploi du céritinib avec des substrats des isoenzymes CYP2A6 et CYP2E1 exige donc la prudence et la surveillance étroite de l'apparition d'effets indésirables (voir Interactions médicamenteuses sous 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Autres substrats des enzymes du cytochrome CYP

Selon les études *in vitro*, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniques imputables à l'inhibition par le céritinib de la biotransformation de médicaments qui sont des substrats des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 et CYP2D6 est peu probable. (Voir Interactions médicamenteuses sous 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.)

Substrats de protéines de transport

Selon les données *in vitro*, le céritinib présent en concentration thérapeutique n'inhibe pas les transporteurs d'efflux apical, BCRP, glycoprotéine P ou MRP2, les transporteurs hépatocytaires d'influx OATP1B1 ou OATP1B3, les protéines OAT1 et OAT3 de transport rénal des anions organiques ou les protéines OCT1 ou OCT2 de transport des cations organiques. Par conséquent, la survenue

d'interactions médicamenteuses cliniques imputables à l'inhibition par le céritinib de substrats de ces transporteurs est peu probable (*voir* Interactions médicamenteuses sous 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.)

Agents réducteurs de l'acidité gastrique

Sa solubilité dépendant du pH, le céritinib devient de moins en moins soluble à mesure que le pH augmente dans des conditions *in vitro*. Au cours d'une étude visant à évaluer les interactions médicamenteuses chez des sujets en bonne santé (N = 22), l'administration concomitante d'une dose unique de 750 mg de céritinib à jeun et d'ésoméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) à 40 mg par jour pendant 6 jours a fait diminuer l'ASC du céritinib de 76 % (IC à 90 % de 66 % à 83 %) et sa Cmax de 79 % (IC à 90 % de 70 % à 86 %).Cependant, l'administration concomitante d'une dose unique de 750 mg de céritinib à jeun et d'un inhibiteur de la pompe à protons pendant 6 jours à un sous-groupe de patients de l'étude X2101 a semblé avoir moins d'effet sur l'exposition au céritinib que chez les sujets en bonne santé; l'ASC a été réduite de 30 % (IC à 90 % de 0 % à 52 %) et la C_{max}, de 25 % (IC à 90 % de 5 % à 41 %), et on n'a pas observé d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au céritinib une fois l'état d'équilibre atteint. S'il faut administrer un antagoniste des récepteurs H2 ou un antiacide pendant le traitement par le céritinib, l'anti-H2 doit être pris 10 heures avant ou 2 heures après et l'antiacide, 2 heures avant ou après le céritinib.

Médicaments qui abaissent la fréquence cardiaque

Des cas de bradycardie asymptomatique ont été observés chez des patients qui recevaient ZYKADIA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque). Il faut éviter d'employer le céritinib en association avec des agents réputés à causer de la bradycardie (p. ex., bêtabloquants, glucosides digitaliques, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, inhibiteurs de la cholinestérase, agonistes des récepteurs alpha2, et modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Il faut dans la mesure du possible éviter d'administrer ZYKADIA avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque). Les médicaments dont l'emploi a été lié à un allongement de l'intervalle QT et/ou à l'apparition de torsades de pointes sont énumérés ci-dessous, mais la liste n'est pas exhaustive. Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées quand certains membres de ces classes, mais pas nécessairement tous, ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QT ou QTc et/ou l'apparition de torsades de pointes :

- antiarythmisants de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmisants de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmisants de classe 1C (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- pentamidine;

- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone ;
- antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT3) (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib, vandétanib);
- trioxyde de diarsenic;
- inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments agissant sur les électrolytes

L'emploi concomitant de ZYKADIA et de médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes exige la prudence. Parmi ces agents figurent les suivants entre autres:

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à fortes doses.

Ces listes de médicaments pouvant interagir avec ZYKADIA ne sont pas exhaustives. Il convient donc de consulter les sources d'information actualisée afin de se renseigner sur les médicaments nouvellement homologués qui diminuent la fréquence cardiaque, allongent l'intervalle QT ou QTc ou perturbent l'équilibre électrolytique, ainsi que sur les médicaments plus anciens qui se sont récemment révélés avoir de tels effets.

9.2 Interactions médicament-aliment

ZYKADIA doit être pris avec de la nourriture. La prise d'aliments entraîne une augmentation de la biodisponibilité du céritinib.

Il faut dire au patient d'éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse durant le traitement, car ces aliments peuvent inhiber la CYP3A de la paroi intestinale et faire augmenter la biodisponibilité du céritinib.

9.3 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (Hypericum perforatum) est un inducteur puissant de la CYP3A4. Son administration avec ZYKADIA peut donc se traduire par une intensification de la biotransformation du céritinib, donc par une baisse de la concentration plasmatique du céritinib (voir 9.4 Interactions médicamenteuses).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le céritinib est un inhibiteur de la kinase ALK très sélectif et puissant. Le céritinib inhibe l'autophosphorylation d'ALK, la phosphorylation par l'intermédiaire d'ALK de la protéine de signalisation STAT3 et la prolifération dépendant d'ALK des cellules cancéreuses tant in vitro qu'in vivo. Pris à la dose thérapeutique, le céritinib inhibe également le récepteur du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1), le récepteur de l'insuline et le proto-oncogène ROS1 (c-ros).

Le céritinib s'est révélé efficace contre l'activité kinase des protéines de fusion EML4-ALK et NPM-ALK exprimées par des lignées cellulaires de CPNPC et de lymphome, puisqu'il a inhibé la prolifération cellulaire in vitro et entraîné la régression tumorale chez des souris et des rats porteurs de xénogreffes

exprimant les protéines EML-ALK et NPM-ALK.

D'après les résultats d'une étude pharmacodynamique axée sur l'emploi de doses uniques et d'une étude d'efficacité comportant l'emploi de plusieurs doses quotidiennes sur modèles de tumeurs de lymphome et de cancer pulmonaire, la régression tumorale pourrait exiger une réduction allant de 60 à 80 % de l'activité de la voie de signalisation ALK.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

La possibilité que le céritinib entraîne l'allongement de l'intervalle QTc a été évaluée dans le cadre de l'étude X2101, une étude menée en mode ouvert, comportant l'administration de doses croissantes et un volet de prolongation, et visant à évaluer l'innocuité, le comportement pharmacocinétique et l'activité antitumorale de cet agent chez des porteurs avérés de tumeurs exprimant le gène ALK aberrant. La réalisation d'ECG en série après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre a permis d'évaluer l'effet du céritinib sur l'intervalle QT de patients recevant ZYKADIA à jeun à raison de 750 mg 1 fois par jour.

Au cours de l'étude X2101, dans le groupe recevant la dose de 750 mg à jeun (n = 223), la variation moyenne des paramètres électrocardiographiques par rapport aux valeurs de départ était comme suit le 22e jour, à l'état d'équilibre et à la fin de l'intervalle posologique : allongement de 13,6 ms de l'intervalle QTc (IC à 90 % de 11,73 à 15,41); baisse de 9,2 bpm de la fréquence cardiaque (IC à 90 % de 10,58 à 7,86); allongement de 3,7 ms de l'intervalle PR (IC à 90 % de 2,37 à 5,10); et allongement de 1,2 ms du complexe QRS (IC à 90 % de 0,45 à 1,96). À l'analyse centralisée des tracés ECG, l'intervalle QTc ne dépassait 500 ms chez aucun membre du groupe recevant la dose de 750 mg à jeun (n = 255). Chez 7 patients (2,8 %), l'intervalle QTc s'était allongé de plus de 60 ms par rapport à sa valeur de départ. Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique, le céritinib causerait un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration atteinte.

Dans l'étude A2303, la variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport au départ observée le 22e jour, à la fin de l'intervalle posologique, était de 14,9 ms (IC à 90 % de 12,2 ms à 17,6 ms) chez 101 patients ayant reçu le céritinib à jeun à raison de 750 mg 1 fois par jour. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique ayant porté sur les données de 86 patients de l'étude A2303, la variation de l'allongement de l'intervalle QTc prévue par rapport au départ à la Cmin moyenne à l'état d'équilibre s'établissait à 14,1 ms (IC à 90 % de 10,0 ms à 18,2 ms).

Une analyse des valeurs aberrantes parmi les données électrocardiographiques catégorielles de 115 patients de l'étude A2303 a mis en évidence un nouveau cas d'intervalle QTc > 500 ms chez 1 patient (0,9 %) et des allongements > 60 ms de cet intervalle chez 7 patients (6,1 %). Des cas d'allongement de l'intervalle QT (principalement des cas confirmés par ECG) ont été signalés chez 13 patients (11,3 %).

Dans l'étude A2301, la variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale observée le 22e jour, à la fin de l'intervalle posologique, a été de 13,5 ms (IC à 90 % de 11,8 à 15,3 ms) chez 182 patients ayant reçu le céritinib à jeun à raison de 750 mg 1 fois par jour. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique ayant porté sur les données de 167 patients de l'étude A2301, la variation prévue de l'intervalle QTc prévue, par rapport à la valeur initiale, à la Cmin moyenne à l'état d'équilibre a été de 11,7 ms (IC à 90 % de 8,5 à 14,9).

Une analyse des valeurs aberrantes parmi les données électrocardiographiques catégorielles de 189 patients de l'étude A2301 a mis en évidence un nouveau cas d'intervalle QTc > 500 ms chez

5 patients (2,6 %) et des allongements > 60 ms de cet intervalle chez 15 patients (7,9 %). Des cas d'allongement de l'intervalle QT (principalement des cas confirmés par ECG) ont été signalés chez 21 patients (11,1 %).

Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique, le céritinib causerait un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration atteinte (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en l'espace d'environ 4 à 6 heures après la prise orale d'une seule dose de céritinib; l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} est proportionnelle à la dose pour les doses comprises entre 50 et 750 mg administrées à jeun. La biodisponibilité absolue du céritinib n'a pas été établie. (Voir Tableau 17 sous 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.)

L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 15 jours de traitement à raison de 750 mg de céritinib pris 1 fois par jour à jeun; la moyenne géométrique du rapport d'accumulation est de 6,2 après 3 semaines. L'exposition générale augmente dans une plus grande mesure que proportionnellement à la dose durant l'administration répétée de doses comprises entre 50 et 750 mg 1 fois par jour à jeun.

Effet des aliments

L'exposition générale au céritinib augmente quand ce médicament est pris avec un repas. Dans le cadre d'une étude portant sur l'effet des aliments et menée chez des sujets sains, la prise d'une dose unique de 500 mg de céritinib avec un repas riche en gras (environ 1000 calories et 58 grammes de lipides) s'est traduite par des augmentations respectives de 73 % et 41 % de l'ASC et de la C_{max} normalement observées quand le céritinib est pris à jeun; par ailleurs, des augmentations respectives de 58 % et 43 % de ces paramètres ont été observées après la prise du céritinib avec un repas pauvre en gras (environ 330 calories et 9 grammes de lipides).

Au cours d'une étude d'optimisation de la dose (A2112, ou ASCEND-8) comparant l'administration de ZYKADIA à 450 mg ou à 600 mg par jour avec des aliments (environ de 100 à 500 calories et de 1,5 à 15 grammes de matières grasses) à celle d'une dose de 750 mg par jour à jeun, on n'a pas constaté de différence d'importance clinique entre les groupes recevant les doses de 450 mg (N = 36) et de 750 mg (N = 31) quant à l'exposition générale au céritinib à l'état d'équilibre; seules de faibles hausses de l'ASC (IC à 90 %) – de 4 % (-13 %, 24 %) – et de la Cmax (IC à 90 %) – de 3 % (-14 %, 22 %) – ont été relevées. En revanche, l'ASC (IC à 90 %) et la Cmax (IC à 90 %) observées à l'état d'équilibre suivant l'administration de la dose de 600 mg avec des aliments (N = 30) ont augmenté de 24 % (3 %, 49 %) et de 25 % (4%, 49 %), respectivement, comparativement à ce qu'on a noté avec la dose de 750 mg prise à jeun. La dose maximale recommandée de ZYKADIA est de 450 mg, à prendre par voie orale 1 fois par jour avec des aliments (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution :

Le céritinib se lie *in vitro* aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 97 %, peu importe la concentration du médicament pour les concentrations comprises entre 50 et 10 000 ng/mL. Le céritinib se distribue un peu plus dans les globules rouges que dans le plasma, le rapport moyen entre le sang et le plasma s'établissant à 1,35 *in vitro*. Après la prise à jeun d'une seule dose de 750 mg de ZYKADIA, le volume apparent de distribution (Vd/F) est de 4230 L. Les résultats

d'études in vitro incitent à penser que le céritinib est un substrat de la glycoprotéine P, mais pas des protéines BCRP de résistance au cancer du sein ou MRP2 de résistance multiple aux médicaments. La perméabilité passive apparente du céritinib *in vitro* s'est révélée faible.

Chez le rat, le céritinib traverse la barrière hématoencéphalique intacte et le rapport d'exposition entre le cerveau et le sang (ASC_{inf}) se chiffre à environ 15 %. Il n'existe pas de donnée sur le rapport d'exposition entre le cerveau et le sang chez l'humain.

Métabolisme :

D'après les études in vitro, la biotransformation du céritinib est principalement assurée par l'isoenzyme CYP3A.

Après la prise orale à jeun d'une dose unique de 750 mg de céritinib radiomarqué, le principal composé en circulation dans le plasma humain est la molécule mère (82 %). En tout, 11 métabolites ont été trouvés en faible quantité dans le plasma; la contribution moyenne de chaque métabolite à la radioactivité (ASC) est ≤ 2,3 %. Les principales voies de biotransformation cernées chez les sujets sains incluaient la mono-oxygénation, l'O-désalkylation et la N-formylation. La glucuronidation et la déshydrogénation font partie des voies de biotransformation secondaire des produits de biotransformation primaire. L'ajout d'un groupement thiol au céritinib O-désalkylé a également été observé.

D'après les données in vitro, le céritinib présent en concentration thérapeutique pourrait inhiber les isoenzymes CYP3A et CYP2C9. De plus, l'inhibition de la CYP3A s'est révélée liée au temps écoulé.

Élimination

Après la prise à jeun d'une dose unique de 750 mg de céritinib, la moyenne géométrique de la demi-vie terminale apparente ($t_{1/2}$) du céritinib plasmatique est de 41 heures. (Voir Tableau 17 sous 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.) Le comportement pharmacocinétique du céritinib au fil du temps n'est pas linéaire. La moyenne géométrique de la clairance apparente (CL/F) du céritinib est plus faible à l'état d'équilibre (33,2 L/h) après la prise répétée de doses de 750 mg par jour qu'après celle d'une seule dose de 750 mg (88,5 L/h).

Après la prise orale à jeun d'une dose unique de 750 mg de céritinib radiomarqué, 91 % de la dose orale administrée sont récupérés dans les fèces (dont en moyenne 68 % sous forme inchangée) et 1,3 %, dans les urines.

Populations et états pathologiques particuliers

Effets de l'âge, du sexe et de la race des sujets : D'après les résultats des analyses pharmacocinétiques d'une population, l'âge, le sexe, la race et le poids corporel des sujets n'ont pas d'effet clinique notable sur l'exposition générale au céritinib.

- **Insuffisance hépatique :** Après l'administration à jeun d'une dose unique de 750 mg de ZYKADIA, la valeur moyenne géométrique de l'exposition générale (ASC0-inf) au céritinib a augmenté de 66 % et l'ASC0-inf du céritinib libre, de 108 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), comparativement à ce que l'on a observé chez les sujets en bonne santé dont la fonction hépatique était intacte (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières). En présence d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh), l'exposition générale au céritinib (exposition totale et fraction libre) était comparable à celle qu'affichaient les sujets en bonne santé.

- **Insuffisance rénale :** Le comportement pharmacocinétique du céritinib n'a pas été étudié en présence d'insuffisance rénale, car l'élimination rénale du céritinib est faible (1,3 % d'une dose unique prise par voie orale). D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique menée chez 345 patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr allant de 60 à < 90 mL/min), 82 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr allant de 30 à < 60 mL/min) et 546 patients dont la fonction rénale était normale (ClCr ≥ 90 mL/min), l'exposition au céritinib est comparable en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée comme de fonction rénale normale. Les candidats atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ont été exclus des essais cliniques.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver ZYKADIA (céritinib) à une température ne dépassant pas 30 °C.

Garder ZYKADIA hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

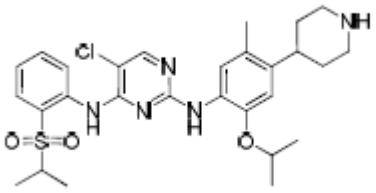
Substance pharmaceutique

Nom propre : Céritinib

Nom chimique : 5-Chloro-2-N-{5-méthyl-4-(pipéridin-4-yl)-2-[(propan-2-sulfonyl) oxy]phényl}-4-N-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C28H36ClN5O3S et 558.14

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre blanche à blanchâtre ou à jaune pâle ou à brun pâle.
Solubilité : Le céritinib se dissout volontiers dans les solutions aqueuses très acides à une température de 25 °C. Sa solubilité diminue de façon marquée à mesure que le pH augmente. Le céritinib est très soluble dans le méthanol.
pH : Le pH de la suspension aqueuse de LDK378 à 1 % est de 6,86.
Constante de dissociation d'un acide (pKa) : Les valeurs pKa pour le céritinib sont de 9,7 et 4,1

Coefficient de partage / Coefficient de distribution : La valeur log P mesurée pour le céritinib dans l'octanol/eau est de 4,6. La valeur log D pour le céritinib dans l'octanol/tampon au pH 6,8 est de 1,69.
Point de fusion : Le point de fusion est de 174,0 °C (déterminé par analyse thermogravimétrique/thermodifférentielle [TGA-DTA])

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique non traité auparavant

AC **Étude de phase III A2301**

L'efficacité et l'innocuité de ZYKADIA dans le traitement du CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique chez les patients porteurs ou non de métastases cérébrales qui n'avaient jamais reçu de traitement anticancéreux à action générale (y compris un inhibiteur de l'ALK), à l'exception d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant, ont été évaluées au cours de l'étude A2301 (ASCEND 4), une étude de phase III ouverte, multicentrique et multinationale à répartition aléatoire.

Les patients ayant des métastases symptomatiques touchant le SNC dont l'état neurologique était instable ou qui avaient eu besoin de doses croissantes de corticostéroïdes pour soulager les symptômes du SNC dans les 2 semaines précédant la sélection ont été exclus de l'étude.

Le paramètre d'efficacité principal de cette étude était la survie sans progression (SSP), déterminée à l'insu par un comité d'examen indépendant selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), et la survie globale (SG) en était le principal paramètre secondaire. Les autres paramètres secondaires étaient le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR), déterminés par le comité d'examen indépendant et par les investigateurs, de même que les résultats signalés par les patients (RSP).

Le TRG intracrânienne, le taux de maîtrise de la maladie (TMM) dans la région intracrânienne et la DR intracrânienne déterminés par un neuroradiologue du comité d'examen indépendant selon la version 1.1 des critères RECIST modifiés (jusqu'à 5 lésions cérébrales) ont servi à évaluer l'activité antitumorale dans le cerveau.

Les patients avaient la permission de poursuivre le traitement à l'étude qui leur avait été attribué malgré une reprise initiale de la progression de leur maladie, si l'investigateur était d'avis qu'ils continuaient à retirer des bienfaits cliniques du traitement. Les patients qui avaient été affectés au groupe chimiothérapie lors de la répartition aléatoire pouvaient passer au traitement par le céritinib en cas de progression de la maladie définie selon les critères RECIST par le comité d'examen indépendant.

Au total, 376 patients ont été affectés au hasard, dans un rapport 1:1 (avec stratification par indice fonctionnel de l'Organisation mondiale de la Santé [OMS], par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante antérieure et par la présence ou l'absence de métastases cérébrales au moment de la sélection) à un traitement par le céritinib (750 mg par jour, à jeun) ou à une chimiothérapie (choisie par l'investigateur – pemetrexed [500 mg/m^2] plus cisplatine [75 mg/m^2] ou carboplatine [ASC de 5-6], administrés tous les 21 jours pendant 4 cycles. Les patients sans maladie évolutive à la fin des 4 cycles de chimiothérapie (induction) ont ensuite reçu le pemetrexed (500 mg/m^2) en monothérapie d'entretien

tous les 21 jours. Après la répartition aléatoire, le groupe céritinib comptait 189 patients et le groupe chimiothérapie, 187 patients.

Les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement, comme le montre le Tableau 9.

Tableau 9. Données démographiques et caractéristiques de la maladie – étude A2301

Caractéristiques	Céritinib 750 mg à jeun N = 189 n (%)	Chimiothérapie N = 187 n (%)
Sexe, n (%)		
Masculin	87 (46,0)	73 (39,0)
Féminin	102 (54,0)	114 (61,0)
Âge (ans), n (%)		
Médiane (min.-max.)	55,0 (22-81)	54,0 (22-80)
< 65	143 (75,7)	152 (81,3)
≥ 65	46 (24,3)	35 (18,7)
Race, n (%)		
Blanche	104 (55,0)	98 (52,4)
Noire	3 (1,6)	3 (1,6)
Asiatique	76 (40,2)	82 (43,9)
Amérindienne	3 (1,6)	2 (1,1)
Autre	3 (1,6)	2 (1,1)
Indice fonctionnel OMS/ECOG au début, n (%)		
0	69 (36,5)	70 (37,4)
1	107 (56,6)	105 (56,1)
2	13 (6,9)	11 (5,9)
Manquant	0	1 (0,5)
Antécédents de tabagisme, n (%)		
Patient n'ayant jamais fumé	108 (57,1)	122 (65,2)
Ancien fumeur	66 (34,9)	50 (26,7)
Fumeur actuel	15 (7,9)	15 (8,0)
Stade du cancer, n (%)		
Localement avancé	9 (4,8)	5 (2,7)
Métastatique	180 (95,2)	182 (97,3)
Classification histologique, n (%)		
Adénocarcinome	180 (95,2)	183 (97,9)
Carcinome adénosquameux	2 (1,1)	2 (1,1)
Carcinome à grandes cellules	3 (1,6)	1 (0,5)
Carcinome indifférencié	1 (0,5)	0
Autre	3 (1,6)	1 (0,5)

Caractéristiques	Céritinib 750 mg à jeun N = 189 n (%)	Chimiothérapie N = 187 n (%)
Métastases cérébrales, n (%)		
Oui	59 (31,2)	62 (33,2)
Non	130 (68,8)	125 (66,8)

La durée médiane du suivi a été de 19,7 mois (de la répartition aléatoire à la date limite de collecte des données).

CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique déjà traité

AC-C **Étude de phase I X2101**

L'emploi de ZYKADIA (céritinib) dans le traitement du CPNPC ALK-positif a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique menée en mode ouvert (X2101) comportant une période d'administration de doses croissantes et un volet de prolongation durant lequel les patients ont reçu une dose de 750 mg à jeun. Tous les patients admis à l'étude menée aux fins d'homologation étaient atteints de tumeurs localement avancées ou métastatiques qui avaient continué d'évoluer malgré le traitement standard et avaient déjà fait l'objet de la recherche de réarrangements d'ALK. Les porteurs de métastases cérébrales maîtrisées ou asymptomatiques étaient admissibles à l'étude, de même que ceux qui avaient déjà reçu des inhibiteurs d'ALK auparavant. En tout, 290 des 304 patients admis étaient atteints de CPNPC ALK-positif. À la date limite de l'analyse des données, 246 des participants atteints de CPNPC ALK-positif recevaient ZYKADIA à la dose de 750 mg 1 fois par jour à jeun; 163 de ces patients avaient déjà reçu du crizotinib dans le passé (jeu complet de données).

L'expression d'ALK aberrant a été confirmée chez 162 (99,4 %) des 163 patients qui avaient déjà reçu des inhibiteurs d'ALK auparavant (du crizotinib dans tous les cas); selon les rapports d'analyse, la confirmation a été obtenue par méthode FISH dans 157 cas (96,3 %), par RT-PCR chez 3 patients (1,8 %), par analyse immunohistochimique dans 1 cas (0,6 %) et par une autre technique dans le dernier cas (0,6 %).

Chez les patients qui avaient reçu ZYKADIA à jeun à la dose de 750 mg, l'évaluation principale a reposé sur le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR), établis par l'investigateur au moyen de la version 1.0 des critères RECIST d'évaluation de la réponse des tumeurs solides. Un comité d'examen indépendant centralisé (*Blinded Independent Review Committee* (BIRC)) des traitements a également évalué le TRG et la DR à partir des mêmes critères. Les caractéristiques des participants et de la maladie sont résumées au Tableau 10.

Tableau 10. Données démographiques et caractéristiques de la maladie – étude X2101

Caractéristiques	Patients atteints de CPNPC recevant 750 mg/jour de ZYKADIA à jeun N = 163
Sexe, n (%)	
Masculin	75 (46)
Féminin	88 (54)

Caractéristiques	Patients atteints de CPNPC recevant 750 mg/jour de ZYKADIA à jeun N = 163
Âge (ans), n (%)	
Médiane (min.-max.)	52 (24 -0)
< 65 ans	141 (86,5)
≥ 65 ans	22 (13,5)
Race, n (%)	
Blanche	108 (66,3)
Noire	4 (2,5)
Asiatique	47 (28,8)
Autochtone	1 (0,6)
Autre	3 (1,8)
Indice fonctionnel OMS/ECOG au début, n (%)	
0	38 (23,3)
1	104 (63,8)
2	20 (12,3)
3	1 (0,6)
Antécédents de tabagisme, n (%)	
N'a jamais fumé	109 (66,9)
Ancien fumeur	49 (30,1)
Fumeur actuel	5 (3,1)
Stade du cancer, n (%)	
Localement avancé	3 (1,8)
Métastatique	157 (96,3)
Données manquantes	3 (1,8)
Classification histologique, n (%)	
Adénocarcinome	152 (93,3)
Carcinome à grandes cellules	2 (1,2)
Carcinome squameux	3 (1,8)
Carcinome adénosquameux	2 (1,2)
Autre	2 (1,2)
Données manquantes	2 (1,2)
Nombre de traitements anticancéreux antérieurs, n (%)	
1	26 (16,0)
2	45 (27,6)
3	35 (21,5)
> 3	57 (35,0)

AC-C **Étude de phase III A2303**

L'efficacité et l'innocuité de ZYKADIA dans le traitement du CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique a été établie chez des adultes porteurs ou non de métastases cérébrales qui avaient déjà

suivi un traitement par le crizotinib, dans le cadre de l'étude A2303 (ASCEND 5), une étude de phase III ouverte, multinationale, multicentrique et à répartition aléatoire visant à comparer ZYKADIA à la chimiothérapie standard (pemetrexed/docetaxel).

Le paramètre d'efficacité principal de cette étude était la survie sans progression (SSP), déterminée à l'insu par un comité d'examen indépendant selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), et la survie globale (SG) en était le principal paramètre secondaire. Les autres paramètres secondaires de l'étude étaient le TRG, la DR, le taux de maîtrise de la maladie (TMM), le temps écoulé avant l'obtention d'une réponse déterminé par le comité d'examen indépendant et par l'investigateur, la SSP évaluée par l'investigateur et les résultats signalés par les patients (RSP), à savoir les symptômes liés à la maladie, les capacités fonctionnelles et la qualité de vie liée à la santé.

Le TRG intracrânienne, le TMM dans la région intracrânienne et la DR intracrânienne déterminés par un neuroradiologue du comité d'examen indépendant selon la version 1.1 des critères RECIST modifiés (jusqu'à 5 lésions cérébrales) ont servi à évaluer l'activité antitumorale dans le cerveau.

Les patients avaient la permission de poursuivre le traitement à l'étude qui leur avait été attribué malgré une reprise initiale de la progression de leur maladie, si l'investigateur était d'avis qu'ils continuaient à retirer des bienfaits cliniques du traitement. Les patients qui avaient été affectés au groupe chimiothérapie lors de la répartition aléatoire pouvaient passer au traitement par le céritinib en cas de reprise de la progression de leur maladie, définie par les critères RECIST, confirmée par le comité d'examen indépendant.

En tout, 231 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui avaient déjà suivi un traitement par le crizotinib et une chimiothérapie (un ou deux protocoles différents, y compris un doublet à base de sel de platine) ont été pris en compte dans l'analyse. Plus précisément, 115 de ces patients avaient été affectés au groupe céritinib lors de la répartition aléatoire, et les 116 autres, au groupe chimiothérapie (pemetrexed ou docetaxel). Dans le groupe chimiothérapie, 73 patients ont reçu du docetaxel, et 40 patients ont reçu du pemetrexed. Les 115 patients du groupe céritinib ont tous reçu le médicament à jeun à raison de 750 mg 1 fois par jour.

Les patients des deux groupes de traitement présentaient des caractéristiques démographiques similaires au départ, comme l'illustre le Tableau 11.

Tableau 11. Données démographiques et caractéristiques de la maladie – étude A2303

Caractéristiques	Céritinib à 750 mg à jeun N = 115 n (%)	Chimiothérapie N = 116 n (%)
Sexe, n (%)		
Masculin	47 (40,9)	55 (47,4)
Féminin	68 (59,1)	61 (52,6)
Âge (ans), n (%)		
Médiane (min.-max.)	54,0 (30-77)	54,0 (28-84)
< 65 ans	89 (77,4)	89 (76,7)
≥ 65 ans	26 (22,6)	27 (23,3)
Race, n (%)	81 (70,4)	68 (58,6)
Blanche	0	1 (0,9)
Noire	30 (26,1)	38 (32,8)
Asiatique	2 (1,7)	5 (4,3)
Inconnue	2 (1,7)	4 (3,4)
Autre		
Indice fonctionnel OMS/ECOG au début, n (%)	56 (48,7)	51 (44,0)
0	50 (43,5)	60 (51,7)
1	9 (7,8)	5 (4,3)
2		
Antécédents de tabagisme, n (%)		
N'a jamais fumé	71 (61,7)	61 (52,6)
Ancien fumeur	39 (33,9)	51 (44,0)
Fumeur actuel	4 (3,5)	1 (0,9)
Données manquantes	1 (0,9)	3 (2,6)
Stade du cancer, n (%)		
Localement avancé	1 (0,9)	1 (0,9)
Métastatique	114 (99,1)	115 (99,1)
Classification histologique, n (%)	111 (96,5)	113 (97,4)
Adénocarcinome	0	2 (1,7)
Carcinome squameux	3 (2,6)	1 (0,9)
Carcinome indifférencié	1 (0,9)	0
Autre		
Présence de métastases cérébrales, n (%)		
Oui	65 (56,5)	69 (59,5)
Non	50 (43,5)	47 (40,5)

Tous les patients avaient déjà suivi un traitement par le crizotinib, et il s'agissait pour 198 d'entre eux (81,8 % en tout; 81,7 % des patients sous céritinib et 81,9 % des patients du groupe chimiothérapie) de leur plus récent traitement. Tous les patients, à une exception près, avaient également déjà reçu une chimiothérapie (y compris un doublet à base de sels de platine) alors que leur traitement en était à un stade avancé. Plus précisément, 11,3 % des patients du groupe céritinib et 12,1 % des patients du groupe chimiothérapie avaient déjà suivi deux protocoles de chimiothérapie pour leur cancer avancé.

La durée médiane du suivi a été de 16,5 mois (laps de temps écoulé entre la répartition aléatoire et la date limite de collecte des données).

14.2 Résultats de l'étude

CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique non traité auparavant

AC **Étude de phase III A2301**

L'étude a atteint son objectif principal, puisqu'une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP déterminée par le comité d'examen indépendant a été démontrée et qu'une réduction du risque estimée à 45 % a été observée dans le groupe céritinib, comparativement au groupe chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,55; IC à 95 % de 0,42 à 0,73, p < 0,001). La SSP médiane a été de 16,6 mois (IC à 95 % de 12,6 à 27,2) et de 8,1 mois (IC à 95 % de 5,8 à 11,1) dans les groupes céritinib et chimiothérapie, respectivement (voir le Tableau 9 et la Figure 1).

Les résultats relatifs à la SSP ont en général été constants d'une évaluation à l'autre effectuée par l'investigateur de même que dans les sous-groupes définis selon l'âge, le sexe, la race, le statut tabagique, l'indice fonctionnel ECOG et les manifestations de la maladie.

Les données relatives à la SG étaient insuffisantes : il n'y avait eu que 107 décès (48 [25,4 %] et 59 [31,6 %] dans les groupes céritinib et chimiothérapie, respectivement), ce qui représente environ 42,3 % du nombre d'événements nécessaires pour l'évaluation finale de la SG. La SG médiane a été non estimable dans le groupe céritinib et a été de 26,2 mois (IC à 95 % de 22,8 à NE) dans le groupe chimiothérapie (RRI = 0,73; IC à 95 % de 0,50 à 1,08; p = 0,056 [valeur basée sur le test de Mantel-Haenszel unilatéral stratifié]). Le taux de SG estimatif (IC à 95 %) après 24 mois a été de 70,6 % (62,2-77,5) et de 58,2 % (47,6-67,5) dans les groupes céritinib et chimiothérapie, respectivement. Le céritinib a été administré à 81 patients (43,3 %) du groupe chimiothérapie comme premier traitement antinéoplasique subséquent après l'abandon du traitement à l'étude.

Les données sur l'efficacité issues de l'étude A2301 sont résumées au Tableau 12, et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est illustrée à la Figure 1.

Tableau 12. Étude A2301 : résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique non traité auparavant

	Céritinib (N = 189)	Chimiothérapie (N = 187)
Survie sans progression (d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant)		
Nombre d'événements, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Médiane, mois[d] (IC à 95 %)	16,6 (12,6-27,2)	8,1 (5,8-11,1)
RRI (IC à 95 %)[a]	0,55 (0,42-0,73)	
Valeur p[b]	< 0,001	
Survie globale[c]		
Nombre d'événements, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Médiane, mois[d] (IC à 95 %)	NE (29,3-NE)	26,2 (22,8-NE)
Taux de SG après 24 mois[d], % (IC à 95 %)	70,6 (62,2-77,5)	58,2 (47,6-67,5)
RRI (IC à 95 %)[a]	0,73 (0,50-1,08)	
Valeur p[b]	0,056	
Réponse tumorale (d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant)		
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	72,5 % (65,5-78,7)	26,7 % (20,5-33,7)
Durée de la réponse (d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant)		
Nombre de patients ayant répondu au traitement	137	50
Médiane, mois[d] (IC à 95 %)	23,9 (16,6-NE)	11,1 (7,8-16,4)
Taux de survie sans événement après 18 mois[d], % (IC à 95 %)	59,0 (49,3-67,4)	30,4 (14,1-48,6)

IC : intervalle de confiance; NE : non estimable; RRI : rapport des risques instantanés

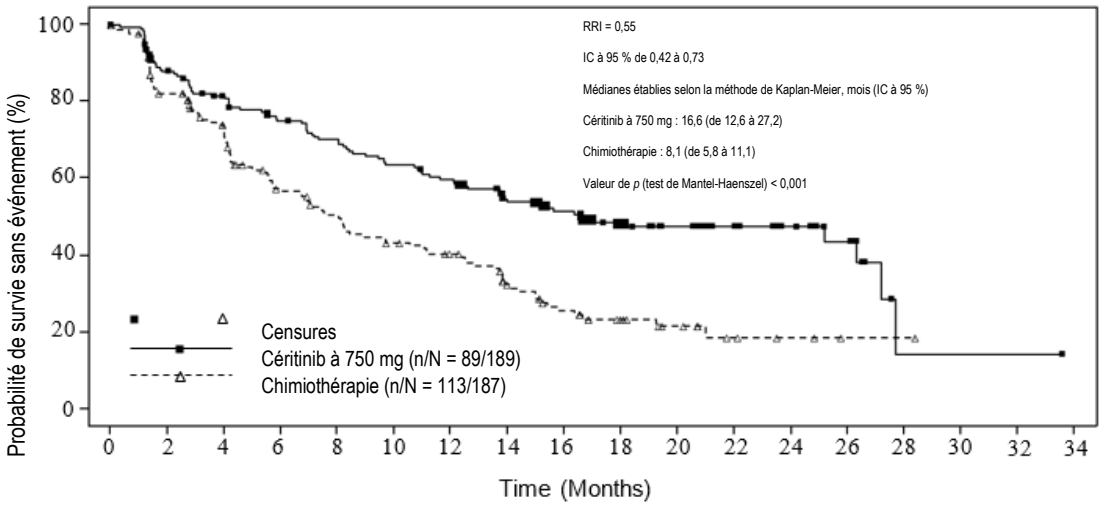
[a] D'après une analyse de régression à risques proportionnels de Cox stratifiée.

[b] D'après un test de Mantel-Haenszel stratifié.

[c] Dans cette analyse provisoire, la survie globale n'a pas été corrigée pour les effets du passage au traitement par le céritinib.

[d] Estimation à partir de la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 1. Étude A2301 : courbe de la survie sans progression évaluée par le comité d'examen indépendant établie selon la méthode de Kaplan-Meier (jeu complet de données)



	Nombre de patients encore à risque																	
Temps (mois)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Céritinib à 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chimiothérapie	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Selon les analyses des résultats signalés par les patients, le temps écoulé avant une détérioration due à des symptômes spécifiques du cancer du poumon (paramètre composite regroupant la toux, la douleur et la dyspnée, basé sur le questionnaire LCSS [Lung Cancer Symptom Score]) a été plus long dans le groupe céritinib que dans le groupe chimiothérapie (RRI = 0,61; IC à 95 % de 0,41 à 0,90). Les patients du groupe céritinib (750 mg par jour, à jeun) ont signalé des épisodes de diarrhée plus intense (différence entre les groupes céritinib et chimiothérapie pour la variation du score de diarrhée [moyenne des moindres carrés] par rapport à la valeur initiale : 22,1; IC à 95 % de 19,5 à 24,7, basée sur le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC [Questionnaire à 30 éléments sur la qualité de vie en lien avec la santé globale de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer]). Ces résultats signalés par les patients doivent être interprétés avec prudence, car les patients savaient à quel traitement ils avaient été affectés.

Dans l'étude A2301, des métastases cérébrales mesurables ont été notées au début et à au moins une évaluation radiologique subséquente du cerveau chez 44 des 121 patients (22 dans le groupe céritinib et 22 dans le groupe chimiothérapie). Le TRG intracrânienne basé sur l'évaluation du comité d'examen indépendant a été de 72,7 % (IC à 95 % de 49,8 à 89,3) et de 27,3 % (IC à 95 % de 10,7 à 50,2) dans les groupes céritinib et chimiothérapie, respectivement. Dans ce sous-groupe ayant des métastases cérébrales mesurables au début et à au moins une évaluation subséquente, 59,1 % (13/22) des patients traités par le céritinib et 81,8 % (18/22) des patients recevant la chimiothérapie n'avaient pas d'antécédents de radiothérapie dirigée vers le cerveau. Les résultats relatifs à la SSP en présence et en l'absence de métastases du SNC (mesurables ou non) au départ, d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant, sont résumés au Tableau 13.

Tableau 13. Étude A2301 : SSP en présence et en l'absence de métastases cérébrales, d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant

	Comité d'examen indépendant	
	Céritinib	**Chimiothérapie**
Présence de métastases cérébrales	**N = 59**	**N = 62**
Survie sans progression		
Médiane, mois (IC à 95 %)	10,7 (8,1-16,4)	6,7 (4,1-10,6)
RRI (IC à 95 %)	0,70 (0,44-1,12)	
Absence de métastases cérébrales	**N = 130**	**N = 125**
Survie sans progression		
Médiane, mois (IC à 95 %)	26,3 (15,4-27,7)	8,3 (6,0-13,7)
RRI (IC à 95 %)	0,48 (0,33-0,69)	

CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique déjà traité

AC-C Étude de phase I X2101

Au moins 4 semaines après la première évaluation, l'investigateur et le comité d'examen indépendant ont respectivement confirmé l'obtention d'une réponse tumorale chez 89 (54,6 %; IC à 95 % de 46,6 à 62,4) et 71 (43,6 %; IC à 95 % de 35,8 à 51,5) des 163 patients atteints de CPNPC ALK-positif qui recevaient le céritinib à une dose de 750 mg prise à jeun (Tableau 14). L'investigateur et le comité d'examen indépendant ont tous deux évalué le temps médian écoulé avant la première réponse tumorale objective (réponse complète [RC] ou partielle [RP]) à 6,1 semaines. Chez les sujets qui ont répondu au traitement, l'investigateur et le comité d'examen indépendant ont évalué la DR médiane à 7,4 mois (IC à 95 % de 5,4 à 10,1) et 7,1 mois (IC à 95 % de 5,6 à non évaluable), respectivement.

Tableau 14. Étude portant sur le CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique (étude X2101) : efficacité de la dose de 750 mg de céritinib prise à jeun chez les sujets ayant reçu du crizotinib par le passé (jeu complet de données)

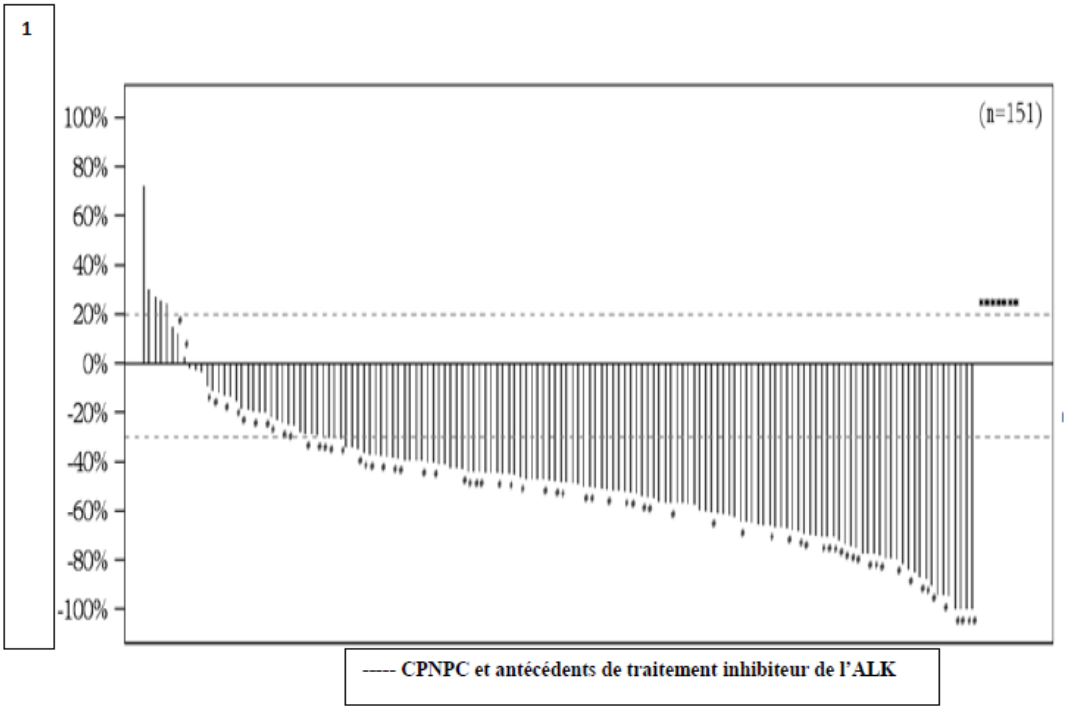
Paramètre d'efficacité	**Selon l'investigateur**	**Selon le comité d'examen indépendant**
	(N = 163)	**(N = 163)**
Taux de réponse globale (RC+RP)[a], % (IC à 95 %)	54,6 % (46,6 à 62,4)	43,6 % (35,8 à 51,5)
RC (%)	1,2 %	2,5 %
RP (%)	53,4 %	41,1 %
Durée de la réponse, médiane (IC à 95 %)	7,4 mois (5,4 à 10,1)	7,1 mois (5,6, NE[b])

[a] RC (réponse complète) et RP (réponse partielle) confirmées

Évaluation du taux de réponse globale et de la durée de la réponse fondée sur les critères RECIST, v. 1.0
[b] NE = non estimable

On a recueilli des données sur la taille des tumeurs chez 151 des 163 des sujets dont les tumeurs étaient mesurables au début de l'étude et dont la mesure avait été validée au moins une fois par la suite, et dont on connaissait la réponse tumorale pour l'ensemble des lésions ou les lésions cibles. Comme l'indique le diagramme en cascade de la diminution maximale de la somme des diamètres maximaux des tumeurs observée depuis le début de l'étude, le fardeau tumoral a diminué chez la majorité des patients qui recevaient ZYKADIA (Figure 2).

Figure 2. Meilleure variation des lésions cibles par patient atteint de CPNPC ALK-positif (en pourcentage, par rapport à l'état initial) dans le cadre de l'étude X2101, d'après les évaluations de l'investigateur



[1] : Meilleure variation procentuelle depuis le début (lésions mesurables)
Meilleure variation procentuelle depuis le début < 0 90,07 % (136)
Meilleure variation procentuelle depuis le début > 0 5,30 % (8)
*Variation procentuelle de lésion cible connue mais contredite par la réponse de l'ensemble des lésions = Évolution de la maladie (l'évaluation contradictoire est la seule évaluation valide menée après le début) 4,64 % (7)
Toute évaluation menée après le début donnant une réponse inconnue (lésion cible ou ensemble des lésions) est considérée invalide
N^bre de cas de survie sans évolution

AC-C Étude de phase III A2303

L'étude a atteint son objectif principal, puisqu'une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP déterminée par le comité d'examen indépendant a été démontrée et

qu'une réduction du risque estimée à 51 % a été observée dans le groupe céritinib, comparativement au groupe chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,49; IC à 95 % de 0,36 à 0,67). La SSP médiane s'est établie à 5,4 mois (IC à 95 % de 4,1 mois à 6,9 mois) dans le groupe céritinib et à 1,6 mois (IC à 95 % de 1,4 mois à 2,8 mois) dans le groupe chimiothérapie (voir le Tableau 15 et la Figure 3).

Les bienfaits procurés par le céritinib en matière de SSP étaient robustes et sont demeurés constants d'une évaluation effectuée par l'investigateur à l'autre ainsi qu'au sein de divers sous-groupes définis en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du statut tabagique, de l'indice fonctionnel ECOG, de la présence de métastases cérébrales ou de la réponse antérieure au traitement par le crizotinib.

Ces bienfaits ont été confirmés par les résultats de l'analyse du TRG et du TMM. Le céritinib a entraîné une réponse durable et il a significativement amélioré le TRG évalué par le comité d'examen indépendant comparativement à la chimiothérapie (voir Tableau 15).

Comme le prévoyait le protocole, la SG a fait l'objet d'une analyse rigoureuse, puisqu'il y a eu une amélioration statistiquement significative du paramètre d'efficacité principal, à savoir la SSP évaluée par le comité d'examen indépendant, en faveur du céritinib. Les données relatives à la SG étaient insuffisantes : il n'y avait eu que 48 manifestations (41,7 %) dans le groupe céritinib et 50 manifestations (43,1 %) dans le groupe chimiothérapie, ce qui correspond à environ 50 % du nombre de manifestations nécessaires pour l'évaluation finale de la SG. En outre, c'est le céritinib qui est le premier traitement anticancéreux subséquent à l'abandon du traitement à l'étude que 81 patients (69,8 %) du groupe chimiothérapie ont reçu.

Les données relatives à l'efficacité obtenues lors de l'étude A2303 sont résumées dans le Tableau 15, et la courbe de la SSP correspondante établie selon la méthode de Kaplan-Meier est illustrée à la Figure 3.

Tableau 15. Étude A2303 : résultats relatifs à l'efficacité obtenus par les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique qui avaient déjà été traités

	Céritinib (N = 115)	Chimiothérapie (N = 116)
Survie sans progression (d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant)		
N[bre] de manifestations, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,4 (4,1-6,9)	1,6 (1,4-2,8)
RRI (IC à 95 %)[a]	0,49 (0,36-0,67)	
Valeur de p[b]	< 0,001	
Réponse tumorale (d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant)		
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	39,1 % (30,2-48,7)	6,9 % (3,0-13,1)
Durée de la réponse		
Nbre de patients ayant répondu au traitement	45	8
Médiane, mois[c] (IC à 95 %)	6,9 (5,4-8,9)	8,3 (3,5-NE)
Estimation de la probabilité de survie sans événement après 9 mois[c] (IC à 95 %)	31,5 % (16,7 %-47,3 %)	45,7 % (6,9 %-79,5 %)

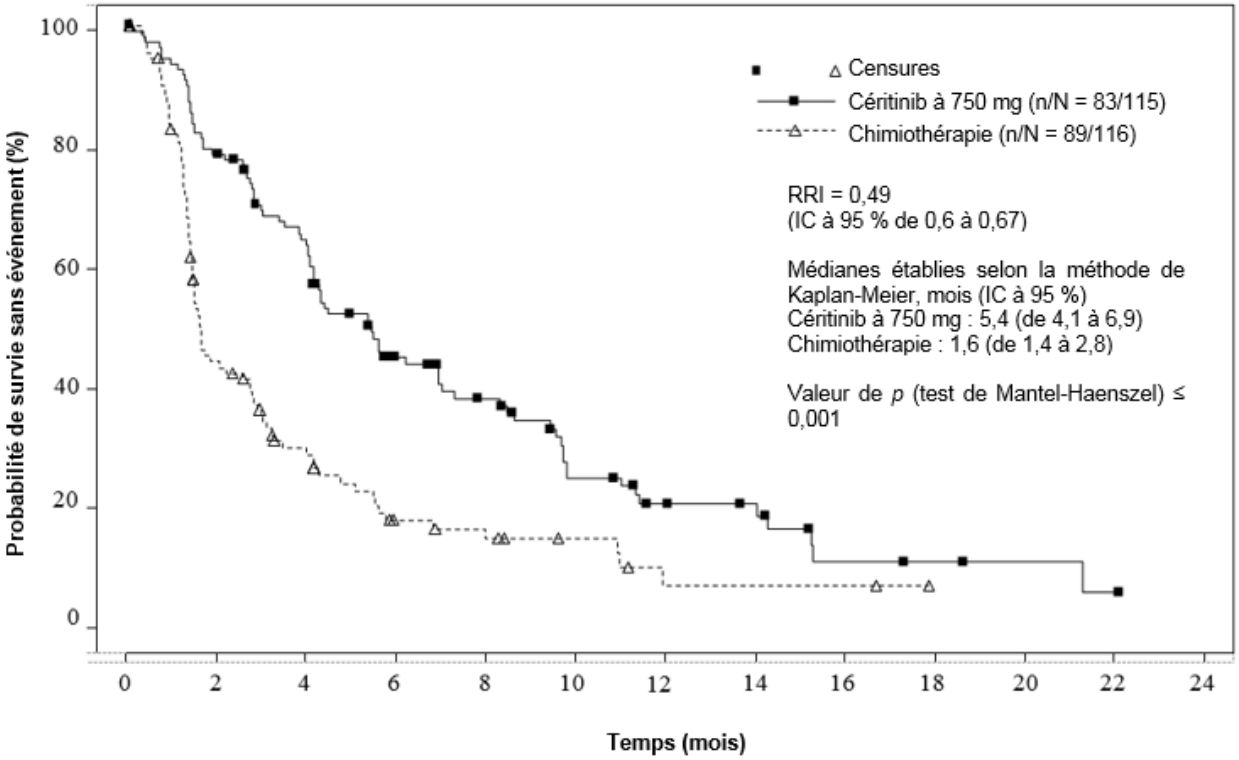
IC : intervalle de confiance; NE : non estimable; RRI : rapport des risques instantanés

[a] D'après une analyse de régression à risques proportionnels de Cox stratifiée

[b] D'après un test de Mantel-Haenszel stratifié

[c] Établie selon la méthode de Kaplan-Meier

Figure 3. Étude A2303 : courbe de la survie sans progression évaluée par le comité d'examen indépendant établie selon la méthode de Kaplan-Meier (jeu complet de données)



	Nbre de patients encore à risque												
Temps (mois)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Céritinib à 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chimiothérapie	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Au moins 75 % des patients des groupes céritinib et chimiothérapie ont rempli tous les questionnaires ayant permis de recueillir les RSP lors de la plupart des évaluations ponctuelles prévues dans le cadre de l'étude.

Les patients sous ZYKADIA ont fait état d'une atténuation significative de la majorité des symptômes spécifiques du cancer du poumon (scores aux questionnaires LCSS et QLQ-LC13), comparativement aux patients du groupe chimiothérapie. Le temps écoulé avant une détérioration de l'état du patient s'est significativement prolongé dans le cas de la toux, de la douleur et de la dyspnée lorsque les sous-échelles des questionnaires LCSS et QLQ-LC13 relatives à ces symptômes ont été prises en compte séparément (valeur de $p < 0,05$) et lorsqu'elles ont été prises ensemble, ce qui a permis de calculer un score composite (valeur de $p < 0,001$). Plus précisément, le temps médian écoulé avant une détérioration définitive de l'état du patient dans le cas du paramètre composite regroupant la douleur, la toux et la dyspnée évalué au moyen du questionnaire LCSS était de 18 mois (IC à 95 % de 13,4 mois à NE) dans le groupe céritinib et de 4,4 mois (IC à 95 % de 1,6 mois à 8,6 mois) dans le groupe chimiothérapie. Le temps médian écoulé avant une détérioration définitive de l'état du patient dans le cas de ce même paramètre évalué au moyen du questionnaire QLQ-LC13 était de 11,1 mois (IC à 95 % de 7,1 mois à 14,2 mois) dans

le groupe céritinib et de 2,1 mois (IC à 95 % de 1,0 mois à 5,6 mois) dans le groupe chimiothérapie.

Les résultats signalés au moyen du questionnaire EQ-5D ont mis en évidence une amélioration significative de l'état de santé général des patients sous ZYKADIA comparativement aux patients du groupe chimiothérapie.

En tout, 133 patients de l'étude A2303, qui étaient porteurs de métastases cérébrales au départ (66 patients du groupe céritinib et 67 patients du groupe chimiothérapie) ont fait l'objet des évaluations de la réponse intracrânienne effectuées par un neuroradiologue du comité d'examen indépendant. Parmi les patients dont les lésions cérébrales étaient mesurables au départ et qui avaient fait l'objet d'au moins une évaluation après l'évaluation initiale, ceux qui ont reçu le céritinib ont obtenu un TRG intracrânienne plus élevé (35,3 %; IC à 95 de 14,2 % à 61,7 %) que celui obtenu par ceux qui ont reçu une chimiothérapie (5,0 %; IC à 95 % de 0,1 % à 24,9 %).
La SSP médiane évaluée par le comité d'examen indépendant et par l'investigateur au moyen de la version 1.1 des critères RECIST était plus longue au sein des sous-groupes de patients porteurs de métastases et de patients exempts de métastases qui ont reçu le céritinib qu'au sein des deux sous-groupes correspondants ayant reçu une chimiothérapie (d'après l'étendue du cancer selon les fiches d'observations des patients, voir Tableau 16).

Tableau 16. Étude A2303 : SSP en présence et en l'absence de métastases cérébrales

	Comité d'examen indépendant		**Investigateur**	
	Céritinib	**Chimiothérapie**	**Céritinib**	**Chimiothérapie**
Présence de métastases cérébrales	**N = 65**	**N = 69**	**N = 65**	**N = 69**
Survie sans progression				
Médiane, mois (IC à 95 %)	4,4 (3,4-6,2)	1,5 (1,3-1,8)	5,4 (3,9-7,0)	1,5 (1,3-2,1)
RRI (IC à 95 %)	0,54 (0,36-0,80)		0,45 (0,31-0,66)	
Absence de métastases cérébrales	**N = 50**	**N = 47**	**N = 50**	**N = 47**
Survie sans progression				
Médiane, mois (IC à 95 %)	8,3 (4,1-14,0)	2,8 (1,4-4,1)	8,3 (5,6-13,4)	2,6 (1,4-4,2)
RRI (IC à 95 %)	0,41 (0,24-0,69)		0,32 (0,19-0,54)	

Étude d'optimisation de la dose (A2112, ou ASCEND-8)

Le comportement pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de ZYKADIA à la dose de 450 mg prise avec des aliments ont été évalués lors de l'étude d'optimisation de la dose (A2112, ou ASCEND-8). L'un des principaux paramètres d'efficacité secondaires était le taux de réponse globale (TRG) déterminé à l'insu par un comité d'examen indépendant selon la version 1.1 des critères RECIST. Le TRG dans les cas de CPNPC ALK-positif non traité auparavant associé à l'administration de ZYKADIA à la dose de 450 mg prise 1 fois par jour avec des aliments (N=73) rejoignait celui observé à la dose de 750 mg prise 1 fois par jour à jeun (N=74), soit 78,1 % (IC à 95 % de 66,9 à 86,9) et 75,7 % (IC à 95 % de 64,3 à 84,9), respectivement.

15 MICROBIOLOGIE

S.O.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique clinique

Tableau 17. Résumé descriptif des paramètres pharmacocinétiques du céritinib plasmatique après l'administration à jeun d'une dose unique de 750 mg et de doses quotidiennes multiples de 750 mg

Paramètres, Unités	Administration de doses croissantes	Volet de prolongation	
	Dose unique*	***Cycle 1, jour 1***	***Cycle 2, jour 1***
T_{max}, h	6,02 (3,95 - 23,8)	6,00 (1,13 - 24,0)	6,00 (0 - 22,6)
	n = 10	n = 208	n = 133
C_{max}, ng/mL	186 (127)	203 (101)	1010 (44,8)
	n = 10	n = 208	n =133
C_{min}, h	s.o.	s.o.	828 (48,4)
	s.o.	s.o.	n = 169
ASC_{0-24h}, ng*h/mL	3390 (121)	3340 (112)	22 600 (37,1)
	n = 10	n = 73	n = 23
ASC_{last}, ng*h/mL	7870 (127)	2040 (175)	8900 (76,1)
	N = 10	N = 208	N = 133
CL/F, L/h	88,5 (163)	s.o.	33,2 (37,1)
	n = 3		n = 23
$t_{1/2}$, h	40,6 (34,7)	s.o.	s.o.
	n = 9		

Abréviations - s.o. = sans objet; n = nombre de patients pour lesquels aucune donnée n'est manquante; ASC_{0-24h} = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps durant les 24 h suivant l'administration; ASC_{last} = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps au moment après lequel la concentration du médicament n'est plus quantifiable; C_{min} = creux plasmatique (avant l'administration de la dose suivante); C_{max} = concentration maximale; CL/F = clairance plasmatique apparente; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination; T_{max}= temps écoulé avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale

*Incluant une période préparatoire de 3 jours comportant l'administration d'une dose unique et visant à caractériser les paramètres pharmacocinétiques du céritinib, puis une période d'administration quotidienne par cycles de traitement ininterrompu de 21 jours.

Valeur du Tmax : médianes (extrêmes); autres paramètres : moyenne géométrique (% de coefficient de variation).

Interactions médicamenteuses

Possibilité d'inhibition des enzymes du cytochrome

Les données *in vitro* indiquent que le céritinib est un inhibiteur concurrentiel du métabolisme du midazolam, un substrat de l'isoenzyme CYP3A, et du diclofénac, un substrat de l'isoenzyme CYP2C9. De plus, l'inhibition de la CYP3A s'est révélée liée au temps écoulé. L'administration concomitante d'une dose unique de midazolam (substrat sensible à la CYP3A) après 3 semaines de traitement par ZYKADIA (750 mg par jour, à jeun) a multiplié l'ASC_{inf} du midazolam par 5,4 (IC à 90 % de 4,6 à 6,3) comparativement à la prise du midazolam seul. Il faut éviter d'administrer le céritinib avec des substrats dont la biotransformation dépend principalement de la CYP3A ou avec des substrats de la CYP3A connus pour avoir un faible indice thérapeutique (p. ex., cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, tacrolimus, alfentanil et sirolimus). Si une telle association est absolument nécessaire, il faut envisager de réduire la dose des médicaments qui sont des substrats de la CYP3A ayant un faible indice thérapeutique.

L'administration concomitante d'une dose unique de warfarine (substrat de la CYP2C9) après 3 semaines de traitement par ZYKADIA (750 mg par jour, à jeun) a multiplié l'ASC_{inf} de la S-warfarine par 54 % (IC à 90 % de 36 % à 75 %) comparativement à la prise de warfarine seule. Il faut éviter d'administrer ZYKADIA avec des substrats dont la biotransformation dépend principalement de la CYP2C9 ou avec des substrats de la CYP2C9 connus pour avoir un faible indice thérapeutique (p. ex., phénytoïne et warfarine). Si une telle association est absolument nécessaire, il faut envisager de réduire la dose des médicaments qui sont des substrats de la CYP2C9 ayant un faible indice thérapeutique. Il est recommandé d'accroître la fréquence de surveillance du rapport international normalisé (RIN) lorsque ZYKADIA doit être administré conjointement avec la warfarine, car l'effet anticoagulant de la warfarine pourrait être amplifié.

D'après les données *in vitro*, le céritinib inhibe également les isoenzymes CYP2A6 et CYP2E1 quand il est présent en concentration thérapeutique. Par conséquent, s'il est administré avec des médicaments dont la biotransformation dépend principalement de ces isoenzymes, le céritinib pourrait faire augmenter les taux plasmatiques de ces produits. L'emploi du céritinib avec des substrats des isoenzymes CYP2A6 et CYP2E1 exige donc la prudence et la surveillance étroite de l'apparition d'effets indésirables.

Selon les études *in vitro*, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniques imputables à l'inhibition par le céritinib de la biotransformation de médicaments qui sont des substrats des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 et CYP2D6 est peu probable.

Possibilité d'induction des enzymes du cytochrome

Les études d'induction enzymatique sur cultures primaires d'hépatocytes humains indiquent que le céritinib pourrait être un inducteur de l'isoenzyme CYP3A in vivo. Cependant, étant donné que l'inhibition de la CYP3A est liée au temps écoulé tandis que l'élimination plasmatique (CL/F) du céritinib est plus basse après l'administration de doses multiples que celle d'une dose unique – comme on l'a observé au cours de l'étude X2101, il est peu probable que le céritinib soit un inducteur de cette isoenzyme dans la pratique clinique.

Possibilité d'inhibition ou d'induction de la glycoprotéine P

Selon des données *in vitro*, le céritinib n'est pas un inhibiteur de la glycoprotéine P. Par conséquent, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniques imputables à l'inhibition par le céritinib des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P est peu probable.

Possibilité d'inhibition de transporteurs hépatocytaires d'influx

Selon les données *in vitro*, le céritinib présent en concentration thérapeutique n'inhibe pas les transporteurs hépatocytaires d'influx OATP1B1 ou OATP1B3.

Possibilité d'inhibition de transporteurs rénaux d'influx

Selon les données *in vitro*, le céritinib présent en concentration thérapeutique n'inhibe pas les protéines OAT1 et OAT3 de transport rénal d'anions organiques, ni les protéines OCT1 ou OCT2 de transport de cations organiques.

Données pharmacocinétiques non cliniques

Après l'administration d'une dose par voie intraveineuse, l'élimination plasmatique du céritinib (de 14 à 45 % du débit sanguin hépatique) est modérée chez la souris (1,60 L/h/kg), le rat (1,49 L/h/kg) et le chien (0,552 L/h/kg), et elle est faible à modérée chez le singe (0,366 à 0,78 L/h/kg). À l'état d'équilibre, le céritinib a un volume de distribution élevé chez la souris, le rat, le chien et le singe (de 6,5 à 20 L/kg). Le céritinib a une longue demi-vie d'élimination terminale chez la souris, le rat, le chien et le singe (de 6,2 à 29 heures). L'absorption du céritinib pris par voie orale est modérée chez le rat et le singe (≥ 35 %). Sa biodisponibilité est modérée chez la souris, le rat et le singe (~ 40 à 60 %). Chez le singe et le rat, on n'a pas observé de différence apparente d'exposition au céritinib qui soit liée au sexe des animaux. Rien ne permet de conclure à l'accumulation du céritinib chez le rat, tandis que chez le singe, on a observé une accumulation modérée (taux jusqu'à 2,7 fois plus élevé le 73e jour). Le taux de liaison du céritinib aux protéines plasmatiques est élevé (de 94,6 à 98,5 %) chez le rat, le chien et le singe. Chez le rat, le céritinib et/ou ses métabolites se distribuent principalement dans la paroi intestinale, le canal uvéal, l'hypophyse, la bile, le cortex surrénalien, la glande de Harder, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, les poumons, les reins, la glande thyroïde, la moelle osseuse, la médullaire surrénalienne, le pancréas, le thymus et les glandes salivaires. La pénétration du céritinib et/ou de ses métabolites dans les testicules est modérée. La rétention du céritinib dans les tissus riches en mélanine (canal uvéal) est notable. Malgré que le rapport des concentrations de céritinib radiomarqué entre le cerveau et le sang soit faible par comparaison avec d'autres tissus, il est plus élevé que le taux de fond de 3 % mesurés dans les vaisseaux cérébraux à toutes les évaluations menées. Cette observation indique que la radioactivité associée au médicament franchit la barrière hématoencéphalique. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de céritinib marqué au carbone 14 à des rats et des singes, le principal composé en circulation dans le plasma de ces animaux est le céritinib inchangé (de 84 à 100 % de l'ASC totale). Il s'agit du seul composé trouvé dans le plasma du rat. Aucun des métabolites trouvés dans le plasma de singe ne dépasse le taux moyen de 3,6 % de l'ASC totale. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de céritinib marqué au carbone 14 à des rats ou des singes, la radioactivité est excrétée principalement par voie fécale (> 90 %), l'excrétion urinaire ne représentant qu'un très faible pourcentage (< 1 %). Le céritinib inchangé est également le principal composé trouvé dans les fèces du rat et du singe (de 60 à 80 % de la dose administrée).

Pharmacologie non clinique

Le céritinib est un inhibiteur sélectif et puissant de la kinase ALK, qui inhibe la phosphorylation de la protéine STAT3 par l'intermédiaire d'ALK ainsi que la prolifération et la survie dépendantes d'ALK des cellules cancéreuses tant *in vitro* qu'*in vivo*.

Principales données pharmacodynamiques

In vitro

Le céritinib inhibe l'activité kinase de l'ALK, la CI_{50} nécessaire à l'inhibition de l'ALK étant de 0,15 nM selon l'épreuve biochimique. Mis en présence de 36 enzymes sur galerie, le céritinib n'a inhibé que 2 autres kinases, le récepteur de l'IGF-1 (CI_{50} = 8 nM) et le récepteur de l'insuline (IC_{50} = 7 nM), mais son pouvoir inhibiteur sur ces enzymes s'est révélé environ 50 fois moins grand que sur l'ALK. L'effet inhibiteur du

céritinib s'est révélé 500 fois moins grand sur toutes les autres enzymes de la galerie que sur l'ALK. L'effet inhibiteur du céritinib sur la voie de signalisation ALK dépend de sa concentration; le céritinib exerce un effet inhibiteur puissant et sélectif sur la croissance de lignées cellulaires de tumeur humaine porteuses du gène ALK transloqué (EML4-ALK ou NPM-ALK) ou amplifié. Dans des cellules Ba/F3 modifiées génétiquement pour exprimer la kinase ALK et qui dépendent de l'activation d'ALK (EML4-ALK) ou du proto-oncogène ROS1 (TEL-ROS1), le céritinib a inhibé la prolifération dépendant d'ALK et de ROS1 de ces cellules, la CI_{50} s'établissant à 27 nM et 180 nM, respectivement.

In vivo

Le céritinib exerce une activité antitumorale sur des modèles tumoraux de xénogreffes dérivés des lignées Karpas299 de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) NPM-ALK-positif ou des lignées NCI-H2228 de CPNPC EML4-ALK-positif, car administré par voie orale à raison de 25 mg/kg/jour à des souris et des rats, il a entraîné la régression complète ou presque complète de ces tumeurs. L'inhibition liée à la dose et à la concentration de la voie de signalisation ALK observée *in vivo* permet de croire que la régression tumorale pourrait exiger une réduction allant de 60 à 80 % de l'activité de la voie de signalisation ALK. Pour évaluer l'activité *in vivo* du céritinib sur le récepteur de l'IGF-1, on a recouru au modèle pharmacodynamique mécaniste NIH3T3:IGF-1R:IGF-2. Dans ce modèle, des cellules NIH3T3 modifiées génétiquement expriment le récepteur de l'IGF-1 et son ligand, l'IGF-2, de sorte que la voie du récepteur IGF-1R est constamment activée par une boucle autocrine. La voie du récepteur de l'IGF-1 n'a pas été réprimée malgré l'administration de doses de céritinib atteignant 100 mg/kg. De plus, le céritinib a exercé une grande activité antitumorale sur un modèle tumoral de xénogreffe dérivé d'un patient dont la tumeur avait évolué malgré l'emploi du crizotinib ainsi que sur plusieurs modèles non cliniques de xénogreffe tumorale issus de lignées NCI-H2228 qui avaient acquis une résistance au crizotinib.

Les principales données pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* sont résumées au Tableau 18.

Tableau 18. Principales propriétés pharmacologiques du céritinib

Paramètre	céritinib CI_{50} (nM)	céritinib Dose (mg/kg)
Activité biochimique *in vitro*		
Enzyme ALK	0,15	
Enzyme du récepteur de l'IGF-1	8	
Enzyme du récepteur de l'insuline	7	
Activité cellulaire *in vitro*		
NCI-H2228 (CPNPC EML4-ALK-positif)	11	
Karpas299 (LAGC NPM-ALK-positif)	45	
NB-1 (neuroblastome, amplification du gène ALK)	24	
Ba/F3-EML4-ALK	27	
Ba/F3-TEL-ROS1	180	
Régression tumorale *in vivo* (souris)		
Modèle de xénogreffe tumorale NCI-H2228		25 mg/kg/jour
Modèle de xénogreffe tumorale Karps299		25 mg/kg/jour
Inhibition *in vivo* de la voie de signalisation (souris)		
Voie ALK, modèle tumoral NCI-H2228		25 mg/kg/jour : baisse de 60 à 80 % de l'activité
Voie du récepteur IGF-1, modèle pharmacodynamique IGF-1R		100 mg/kg/jour : pas d'effet

	inhibiteur

Données pharmacodynamiques secondaires

À l'épreuve fonctionnelle *in vitro*, le céritinib a une faible activité agoniste sur le récepteur dopaminergique D2 (CE_{50} de 6,0 µM). Les résultats de l'épreuve biochimique indiquent que l'effet inhibiteur du céritinib sur le récepteur de l'insuline (INSR) est environ 50 fois moins grand que sur l'ALK (CI_{50} respectives de 7 nM et 0,15 nM). Administré en doses atteignant 100 mg/kg/jour (dose 4 fois plus forte que celle qui entraîne la régression des tumeurs ALK dépendantes) dans le cadre de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale sur souris à jeun, le céritinib n'a pas d'effet notable sur le métabolisme du glucose.

Pharmacologie de l'innocuité

D'après les résultats d'études pharmacologiques d'innocuité, il est peu probable que le céritinib nuise aux fonctions vitales de l'appareil respiratoire et du système nerveux central. Des données *in vitro* indiquent que la CI_{50} nécessaire à l'inhibition par le céritinib du canal potassique hERG s'établit à 0,4 µM à une température allant de 33 à 35 °C (proche de la température corporelle). Une étude télémétrique *in vivo* menée sur des singes a permis de constater un allongement modeste de l'intervalle QT chez 1 des 4 animaux après l'administration de la plus forte dose de céritinib. On n'a pas observé d'allongement de l'intervalle QT ou d'autre anomalie sur les électrocardiogrammes réalisés chez des singes qui avaient reçu du céritinib durant 4 ou 13 semaines.

Toxicologie générale : Dans les modèles animaux, les organes cibles incluaient entre autres le pancréas, les voies pancréatico-biliaires ou biliaires, les voies digestives, le foie, les poumons, le système lymphatique et le système hématopoïétique.

On a observé une atrophie en foyer des cellules acineuses du pancréas chez des rats exposés à une quantité de céritinib correspondant à 1,5 fois l'exposition (ASC) observée chez l'humain à la dose recommandée (DR). Chez des rats et des singes ayant reçu des doses entraînant une exposition égale ou supérieure à l'exposition observée chez l'humain à la DR, on a remarqué une nécrose ou une hyperplasie épithéliale des canaux pancréatico-biliaires et biliaires. Une inflammation et une vacuolisation des canaux biliaires ont également été remarquées chez des singes exposés à une quantité de céritinib égale ou supérieure à 0,5 fois l'exposition (ASC) observée chez l'humain à la DR.
Chez les rats et les singes, on a relevé des manifestations de toxicité gastro-intestinale caractérisées par une baisse du poids corporel, une diminution de la consommation alimentaire, des vomissements (singes), de la diarrhée et, à fortes doses (1,4 fois l'exposition (ASC) observée chez l'humain à la DR), des lésions tissulaires incluant l'érosion, l'inflammation des muqueuses et la présence de macrophages spumeux dans les glandes et le tissu sous-muqueux du duodénum. Une nécrose et des saignements minimes du duodénum ont été mis au jour chez des singes et des rats après une exposition comparable à l'exposition clinique.
Chez les singes et les rats exposés aux plus fortes doses seulement, des altérations hépatiques ont également été observées, dont des hausses minimes des taux des transaminases chez quelques animaux et la vacuolisation de l'épithélium du canal biliaire intra-hépatique (doses correspondant à 1,4 fois l'exposition (ASC) observée chez l'humain à la DR).
On a isolé des macrophages spumeux (phospholipidose avérée) dans les alvéoles pulmonaires des rats, mais pas des singes. Les signes de phospholipidose (pulmonaire) sont apparus après l'emploi de doses donnant lieu à 1,4 fois l'exposition observée chez l'humain à la DR, et étaient complètement réversibles. La portée de cette anomalie est inconnue chez l'humain.

Chez des rats et des singes exposés à des quantités de céritinib équivalant à l'exposition (ASC) observée chez l'humain à la DR, une hausse réversible du nombre de macrophages a été observée dans les ganglions lymphatiques mésentériques. Une déplétion réversible du thymus en éléments lymphoïdes a été observée chez des singes exposés à des quantités de céritinib égales à 1,4 fois l'exposition (ASC) chez l'humain à la DR.
On a observé des effets complètement réversibles sur le système hématopoïétique des rats et des singes, dont les suivants : hausses du nombre de monocytes, de neutrophiles, de lymphocytes et de plaquettes; baisse du nombre de réticulocytes, du volume globulaire moyen, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine; légère baisse du nombre de neutrophiles; baisse modérée du nombre de réticulocytes et diminution de la cellularité de la moelle osseuse après une exposition correspondant à 1,4 fois l'exposition observée chez l'humain à la DR. Durant les études d'une durée de 13 semaines (exposition correspondant à l'exposition (ASC) observée chez l'humain à la DR), les effets hématologiques n'ont été observés que chez les rats (hausse du taux de fibrinogène et du nombre de plaquettes) et témoignaient d'altérations inflammatoires observées à l'examen histologique des voies pancréatico-biliaires et hépatiques. Des effets sur le système hématopoïétique des rats (hausse du nombre de neutrophiles) ont été observés après une exposition correspondant à 1,4 fois l'exposition (ASC) observée chez l'humain à la DR.
Durant l'étude de 13 semaines sur des singes, on a remarqué une légère hausse réversible de la glycémie (exposition correspondant à l'exposition (ASC) observée chez l'humain à la DR). Le processus sous-tendant cet effet modeste n'a pas été établi, mais les animaux n'étant pas à jeun au moment des prélèvements, le temps écoulé entre leur repas et les prélèvements pourrait varier entre groupes et/ou animaux, d'où ce résultat.
Le céritinib traverse la barrière hématoencéphalique chez le rat, et le rapport d'exposition entre le cerveau et le sang (ASC_{inf}) est d'environ 15 %.

Cancérogénicité : Le pouvoir cancérogène du céritinib n'a pas été étudié.

Génotoxicité : Le céritinib n'a pas eu d'effet mutagène lors des essais in vitro de mutation inverse sur bactéries (test d'Ames), ni d'effet clastogène durant le test du micronoyau mené in vivo sur des rats (exposition correspondant à 40 fois l'exposition observée chez l'humain après l'emploi de la DR). Cependant, le céritinib a causé des aberrations numériques (aneugènes) au cours de l'essai cytogénétique in vitro sur lymphocytes humains (concentration 120 fois plus élevée que la C_{max} observée chez l'humain après l'emploi de la DR), ainsi que la formation de micronoyaux durant le test du micronoyau réalisé in vitro sur cellules TK6. Il s'ensuit que le céritinib est considéré comme génotoxique.

Phototoxicité La phototoxicité potentielle du céritinib observée durant l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU (facteur PIF de photo-irritation = 8,1) a été infirmée dans le cadre de l'essai LLNA mené in vivo sur souris et comportant la mesure de la prolifération lymphocytaire dans les ganglions lymphatiques régionaux qui drainent la zone exposée à la lumière ultraviolette après l'application de céritinib.

Toxicologie pour la reproduction et le développement: Au cours d'une étude du développement embryo-fœtal comportant l'administration quotidienne de céritinib à des rates gravides durant l'organogenèse, on a observé chez les ratons des anomalies osseuses liées à la dose administrée après l'emploi de doses d'à peine 50 mg/kg (donnant lieu à environ 0,5 fois l'exposition [ASC] observée chez l'humain après l'emploi de la dose recommandée). Un retard de l'ossification et des variations du squelette faisaient partie des observations effectuées.

Après l'administration quotidienne de céritinib à des lapines gravides durant l'organogenèse, on a observé chez les lapereaux des anomalies osseuses liées à la dose, dont une ossification incomplète,

après l'administration de doses égales ou supérieures à 2 mg/kg/jour (donnant lieu à environ 0,015 fois l'exposition [ASC] observée chez l'humain à la dose recommandée). On a relevé une faible fréquence d'anomalies viscérales, dont l'absence ou la malposition de la vésicule biliaire et de l'artère sous-clavière (rétro-œsophagienne), après l'administration de doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour (donnant lieu à environ 0,13 fois l'exposition [ASC] observée chez l'humain à la dose recommandée). Des manifestations de toxicité maternelle et des avortements sont survenus chez les lapins après l'administration de doses d'au moins 35 mg/kg ou plus (donnant lieu à environ 0,72 fois l'exposition [ASC] observée chez l'humain à la dose recommandée). De plus, on a observé une mortalité embryonnaire chez les lapins après l'emploi de doses de 50 mg/kg (à peu près équivalente à l'exposition [ASC] observée chez l'humain à la dose recommandée). Les effets possibles du céritinib sur la fertilité n'ont pas fait l'objet d'études non cliniques formelles.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

S.O.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr ZYKADIA[MD]

Gélules de céritinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ZYKADIA[MD]** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZYKADIA**.

Mises en garde et précautions importantes

ZYKADIA ne doit être prescrit et employé que sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement médicamenteux du cancer.
ZYKADIA peut entraîner de graves effets secondaires, dont les suivants :

- Troubles cardiaques (allongement de l'intervalle QT);
- Troubles pulmonaires, comme la pneumopathie interstitielle ou la pneumonite, qui peuvent être mortelles.
- Problèmes hépatiques.
- Troubles gastro-intestinaux (estomac et intestins).

L'emploi de ZYKADIA n'a pas été étudié en présence de maladies graves des reins exigeant la dialyse.

Pour quoi ZYKADIA est-il utilisé?

ZYKADIA est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (anaplastic lymphoma kinase)- positif, localement avancé (qu'on ne peut guérir par une ablation chirurgicale de la tumeur) ou métastatique (qui s'est propagé dans d'autres parties du corps) qui a évolué (s'est aggravé) malgré l'emploi du crizotinib ou lorsque le patient n'a pas toléré (a été incapable de prendre) ce médicament. Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter l'encadré du résumé sur l'avis de conformité avec conditions (AC-C) ci-après.

ZYKADIA est également utilisé pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (anaplastic lymphoma kinase)- positif, localement avancé (qu'on ne peut guérir par une ablation chirurgicale de la tumeur) ou métastatique (qui s'est propagé dans d'autres parties du corps).

On ignore si ZYKADIA est d'emploi sécuritaire et efficace chez l'enfant.

Pour l'indication suivante, ZYKADIA a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- Le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (anaplastic lymphoma kinase)- positif, localement avancé (qu'on ne peut guérir par une ablation chirurgicale de la tumeur) ou métastatique (qui s'est propagé dans d'autres parties du corps) qui a évolué (qui s'est aggravé) malgré l'emploi du crizotinib ou lorsque le patient n'a

pas toléré (a été incapable de prendre) ce médicament.

Pour l'indication suivante, ZYKADIA a été approuvé sans conditions. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada.

- le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (anaplastic lymphoma kinase)-positif, localement avancé (qu'on ne peut guérir par une ablation chirurgicale de la tumeur) ou métastatique (qui s'est propagé dans d'autres parties du corps).

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment ZYKADIA agit-il?

ZYKADIA appartient à un groupe de médicaments antitumoraux qui empêchent les tumeurs de fabriquer de nouvelles cellules cancéreuses quand le cancer est dû à un gène défectueux appelé gène ALK (de l'anglais anaplastic lymphoma kinase). ZYKADIA peut ralentir la croissance et la propagation du cancer pulmonaire non à petites cellules.

Quels sont les ingrédients dans ZYKADIA?

Ingrédients médicinaux : céritinib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, glycolate sodique d'amidon, indigotine, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, oxyde de fer noir, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

ZYKADIA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gélules dosées à 150 mg

Ne prenez pas ZYKADIA si :

- vous êtes allergique au céritinib ou à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux qui entrent dans la composition de ZYKADIA;
- vous aviez un trouble cardiaque à la naissance, appelé syndrome du QT long congénital.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZYKADIA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie.
- vous êtes diabétique, ou si vous faites ou avez déjà fait de l'hyperglycémie.
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes respiratoires ou de la difficulté à respirer.
- vous avez ou avez déjà eu un trouble du cœur, notamment le syndrome du QT long.
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de pancréas.
- vous avez des antécédents d'évanouissements (perte de conscience).
- un membre de votre famille est décédé subitement d'un arrêt cardiaque avant l'âge de 50 ans.
- vous avez un déséquilibre électrolytique tels que, l'hypokaliémie (taux anormalement bas de potassium sanguin), l'hypomagnésémie (taux anormalement bas de magnésium sanguin) ou l'hypocalcémie (taux anormalement bas de calcium sanguin) ou souffrez de vomissements excessifs ou d'un trouble alimentaire.
- vous prenez actuellement des médicaments stéroïdiens.
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez ou prévoyez le faire.

Autres mises en garde à connaître :

Femmes capables d'avoir des enfants et hommes

Les hommes comme les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive très efficace durant le traitement par ZYKADIA et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Consultez votre professionnel de la santé pour vous informer des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.

Femmes enceintes et mères qui allaitent

- **Femmes enceintes**

  L'emploi de ZYKADIA est déconseillé durant la grossesse sauf si les bienfaits attendus chez la mère l'emportent sur le risque auquel le fœtus est exposé. Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé. Ce dernier pourra vous expliquer les risques liés à l'emploi de ZYKADIA durant la grossesse.

- **Mères qui allaitent**

  ZYKADIA est contre-indiqué chez la mère qui allaite. Vous et votre professionnel de la santé devrez choisir ensemble entre l'allaitement et le traitement par ZYKADIA. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ZYKADIA.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ZYKADIA :

- médicaments qui servent à traiter les battements cardiaques irréguliers tels que les antiarythmisants (p. ex., quinidine, amiodarone, disopyramide, procaïnamide, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone);

- médicaments qui servent à traiter certains troubles mentaux et comportementaux (p. ex., chlorpromazine, dropéridol, halopéridol, ziprasidone);
- médicaments qui servent à traiter les troubles de l'humeur (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques [comme l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline, la néfazodone]) ou à traiter les troubles psychotiques (p. ex., pimozide);
- médicaments qui servent à la prévention et au traitement de la pneumonie à Pneumocystis carinii (p. ex., pentamidine);
- médicaments contre le paludisme (p. ex., quinine, chloroquine);
- médicaments contre le sida ou l'infection à VIH (p. ex., ritonavir ou saquinavir);
- médicaments contre les infections, notamment les infections à levures (antifongiques comme le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole, le voriconazole ou le posaconazole) ou certains types d'infections bactériennes (antibiotiques comme l'azithromycine, la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et le tacrolimus);
- médicaments qui font baisser les taux d'électrolytes (p. ex., diurétiques, laxatifs);
- pentamidine;
- méthadone;
- médicaments contre les nausées et les vomissements, tels que l'ondansétron ou médicaments qui peuvent accroître la motilité dans le tube digestif supérieur, tels que la dompéridone;
- autres médicaments contre le cancer (p. ex., vorinostat, sunitinib, nilotinib, lapatinib et vandétanib);
- médicaments contre l'asthme (p. ex., formotérol et salmétérol);
- trioxyde de diarsenic - produit naturel qui sert à traiter certains types de cancers;
- millepertuis (Hypericum perforatum) – plante médicinale qui sert à traiter la dépression et d'autres affections;
- médicaments contre les convulsions (antiépileptiques comme la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital);
- médicaments contre la tuberculose (p. ex., rifampine ou rifabutine);
- midazolam – médicament employé pour traiter les crises aiguës d'épilepsie ou comme sédatif avant ou pendant les interventions chirurgicales et médicales;
- warfarine – anticoagulant qui sert à la prévention des caillots sanguins;
- diclofénac – médicament qui sert à traiter les douleurs et l'inflammation articulaires;
- cyclosporine, tacrolimus et sirolimus – médicaments utilisés à la suite d'une greffe d'organe pour prévenir le rejet;
- dihydroergotamine et ergotamine – médicaments qui servent à traiter la migraine;
- médicaments contre les brûlures d'estomac et l'indigestion (p. ex., antiacides et antagonistes des récepteurs H2);
- alfentanil et fentanyl – médicaments employés pour traiter la douleur intense.

Consultez votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr que les médicaments que vous prenez font partie de la liste ci-dessus.

Évitez le pamplemousse et le jus de pamplemousse durant votre traitement, car ces produits pourraient entraîner une augmentation dangereuse de la quantité de ZYKADIA dans votre sang.

Les produits énumérés ci-dessus devraient être employés avec prudence ou évités durant le traitement par ZYKADIA. Si vous prenez actuellement n'importe lequel de ces produits, il se peut que votre professionnel de la santé doive vous en prescrire un autre.

Si vous prenez déjà ZYKADIA et que l'on vous prescrit un nouveau médicament, **dites-le à votre professionnel de la santé**.

Comment prendre ZYKADIA:

- Suivez les directives de votre professionnel de la santé à la lettre.
- Prenez-le 1 fois par jour, environ à la même heure tous les jours.
- Prenez-le avec des aliments (un repas ou une collation).
- Avalez les gélules entières avec de l'eau. Il ne faut PAS mâcher ou écraser les gélules.
- Si vous vomissez après avoir avalé les gélules de ZYKADIA, n'en prenez pas d'autres avant la prochaine dose prévue.

Combien de temps dure le traitement par ZYKADIA?

- Continuez à prendre ZYKADIA aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous dira de le faire.
- ZYKADIA doit être pris longtemps, possiblement durant plusieurs mois. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pour s'assurer que le traitement a l'effet souhaité.

Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions au sujet de la durée du traitement par ZYKADIA.

Dose habituelle :

Dose maximale recommandée : 450 mg, 1 fois par jour avec des aliments.

Ne changez pas la dose sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

Si vous présentez des effets secondaires, il se peut que votre professionnel de la santé réduise votre dose de ZYKADIA, ou encore qu'il interrompe ou mette fin à votre traitement.

Posologie chez les patients ayant des réactions gastro-intestinales : Si vous avez de la diarrhée, des nausées ou des vomissements, votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose. Cela peut aider à amoindrir ces réactions.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZYKADIA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de ZYKADIA, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZYKADIA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZYKADIA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent les suivants :

- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Lassitude, fatigue
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Constipation
- Brûlures d'estomac, indigestion
- Difficulté à avaler
- Douleur dans le dos ou dans les membres (mains, bras, pieds et jambes)
- Éruption cutanée
- Engourdissement et picotements dans les mains et/ou les pieds
- Troubles visuels

ZYKADIA peut entraîner des anomalies dans les résultats de vos analyses. Plus particulièrement, il peut faire augmenter le taux de sucre, de bilirubine ou de certaines enzymes hépatiques (y compris l'alanine aminotransférase [ALAT], l'aspartate aminotransférase [ASAT], la gamma-glutamyl-transférase [GGT] et la phosphatase alcaline) dans votre sang.

Par conséquent, votre professionnel de la santé devra vous faire passer certains examens avant le début du traitement, puis régulièrement durant celui-ci. Il surveillera peut-être votre fréquence cardiaque par électrocardiographie (ECG) et ainsi que votre tension artérielle. Il vous fera peut-être passer des analyses sanguines pour évaluer votre état de santé, votre sang, votre foie et vos reins. C'est votre professionnel de la santé qui déterminera quand se feront ces examens et qui en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Troubles du foie : jaunissement de la peau et des yeux, coloration foncée des urines, douleurs abdominales, nausées,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
vomissements, perte d'appétit, démangeaisons			
Anémie : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
COURANT			
Troubles cardiaques (bradycardie, allongement de l'intervalle QT) : changements de l'ECG, rythme cardiaque irrégulier ou lent, palpitations cardiaques, étourdissements, évanouissement ou perte de conscience			√
Troubles pulmonaires (pneumonie, pneumonite), insuffisance respiratoire : toux, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante, douleur à la poitrine lors de la respiration, fièvre. Accélération de la fréquence respiratoire, aggravation subite de l'essoufflement, coloration bleutée de la peau, des lèvres et des ongles. Battements cardiaques irréguliers, somnolence (envie de dormir), perte de conscience.			√
Trouble rénal : changement de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Hausse du taux de sucre sanguin (hyperglycémie) : envie fréquente d'uriner, soif et sensation de faim		√	
Baisse du taux de phosphate sanguin : douleurs et faiblesse musculaires, altération de l'état mental		√	
Convulsions : crises convulsives, spasmes, tremblements ou convulsions.			√
Épanchement péricardique, péricardite (accumulation de liquide autour du cœur, inflammation du sac qui enveloppe le cœur) : douleur ou oppression thoracique, essoufflement, nausées, lourdeurs gastriques, difficulté à avaler, douleur thoracique vive en coup de poignard, qui s'intensifie quand on tousse, avale, respire profondément, ou s'étend sur le dos			√
Douleur ou malaise thoracique		√	
Nausées, vomissements ou diarrhée intenses, déshydratation : soif, maux de tête, malaise généralisé, perte d'appétit, diminution de la production d'urine, confusion, lassitude inexpliquée		√	
Maux de tête		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Détérioration de l'état de santé général		√	
RARE			
Saignements gastro-intestinaux dans l'estomac ou l'intestin : selles noires, goudronneuses, présence de sang dans les selles		√	
Inflammation du pancréas (pancréatite) : douleur abdominale persistante qui s'aggrave lorsque vous êtes couché, accompagnée de nausées et de vomissements			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Ne prenez pas ZYKADIA après la date de péremption imprimée sur la boîte.

Conservez-le dans son emballage d'origine, à une température n'excédant pas 30 ºC.

Ne prenez pas ce médicament si son emballage est endommagé ou a été ouvert. Consultez votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ZYKADIA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html; e site Web du fabricant www.novartis.ca ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision 25 fév 2022

ZYKADIA est une marque déposée.

Version Novartis 13 juil 2023