

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**NAT-ERLOTINIB**

Comprimés de chlorhydrate d'erlotinib

25, 100 et 150 mg d'erlotinib

Inhibiteur de la tyrosine kinase
du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

Inhibiteur de la protéine kinase (L01XE03)

Natco Pharma (Canada) Inc.
2000 Argentia Road
Plaza 1, Suite 200
Mississauga, ON L5N 1P7

Date de révision :
15 juillet 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 238581

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
STABILITÉ ET CONSERVATION	25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	43
MICROBIOLOGIE	43
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	47

Pr **NAT-ERLOTINIB**

(chlorhydrate d'erlotinib)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux (liste complète)
Orale	Comprimés à 25, 100 et 150 mg	Monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, laurylsulfate de sodium et le stéarylfumarate de sodium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NAT-ERLOTINIB (de chlorhydrate d'erlotinib) est indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont le statut EGFR est positif ou inconnu et après l'échec d'au moins une chimiothérapie (voir ESSAIS CLINIQUES – *Corrélation résultats-statut EGFR [déterminé par immunohistochimie]*).

NAT-ERLOTINIB est également indiqué en monothérapie comme traitement d'entretien chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique et dont la tumeur est positive pour les mutations activatrices de l'EGFR après quatre cycles de chimiothérapie standard de première intention, à base de sels de platine.

L'efficacité de chlorhydrate d'erlotinib comme traitement d'entretien n'a pas été démontrée chez des patients atteints de CPNPC métastatique dont les tumeurs ne sont pas positives pour les mutations activatrices [voir ESSAIS CLINIQUES].

NAT-ERLOTINIB est également indiqué en monothérapie comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (stade III b, non susceptibles de répondre à un traitement curatif) ou métastatique (stade IV) et présentant des cellules porteuses de mutations de l'EGFR.

Cette indication est basée sur le taux de survie sans progression (SSP). Lors de l'utilisation du produit en première intention, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la survie globale (SG) ni dans la qualité de vie [voir ESSAIS CLINIQUES].

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune étude n'a porté spécialement sur la population gériatrique.

Dans l'étude de phase III BR.21 (n = 731), 62 % des patients avaient moins de 65 ans et 38 % avaient 65 ans ou plus. L'effet bénéfique sur la survie s'est maintenu dans les deux groupes d'âge, sans différence notable en ce qui concerne l'innocuité et la pharmacocinétique. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés.

Dans l'étude de phase III SATURN (n = 487), 67 % des patients à maladie stable avaient moins de 65 ans et 33 % avaient 65 ans ou plus. Lors des analyses exploratoires de sous-groupes, on a observé un effet bénéfique chez les patients ayant plus de 65 ans, mais il n'était pas statistiquement significatif [voir ESSAIS CLINIQUES].

Dans l'étude EURTAC (n=153), 50 % des patients avaient 65 ans ou plus et 50 % avaient moins de 65 ans. Dans les analyses exploratoires de sous-groupes, on a observé un effet bénéfique sur la SSP chez les patients ayant plus de 65 ans (RR = 0,28; IC à 95 % [0,15; 0,55]). On n'a pas observé de différence notable entre les deux groupes d'âge en ce qui concerne l'innocuité.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate d'erlotinib chez l'enfant n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

NAT-ERLOTINIB est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité grave à l'erlotinib ou à l'un des ingrédients de NAT-ERLOTINIB. La liste complète se trouve sous la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- NAT-ERLOTINIB doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement et la prise en charge des patients cancéreux.
- Il faut confirmer que la tumeur est positive pour les mutations de l'EGFR avant d'instaurer une monothérapie de première ligne avec NAT-ERLOTINIB (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Surveillance et épreuves de laboratoire*; ESSAIS CLINIQUES).
- De chlorhydrate d'erlotinib n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave, ni chez des patients atteints d'une insuffisance rénale grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).
- Le traitement par NAT-ERLOTINIB peut entraîner des réactions indésirables graves ou mortelles, y compris :
 - Hépatotoxicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Fonction hépatique*)
 - Perforation gastro-intestinale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Appareil digestif*)

Interactions médicamenteuses

Chez l'humain, l'erlotinib est métabolisé dans le foie par les enzymes du cytochrome P450, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2 et l'isoforme pulmonaire CYP1A1. Des interactions pourraient se produire avec des médicaments métabolisés par ces enzymes, ou avec des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Appareil digestif

Diarrhée, déshydratation, déséquilibre électrolytique et insuffisance rénale : de la diarrhée a été signalée chez des patients recevant de chlorhydrate d'erlotinib. Dans les cas de diarrhée modérée ou grave, du loperamide doit être prescrit. Dans certains cas, il est possible que l'on doive réduire la dose. En cas de diarrhée grave ou persistante, de nausées, d'anorexie ou de vomissements causant une déshydratation, interrompre le traitement par NAT-ERLOTINIB et instaurer des mesures adaptées de réhydratation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hémorragie digestive : l'incidence d'hémorragie digestive a été de 2 % parmi les patients sous de chlorhydrate d'erlotinib au cours de l'étude BR.21 dans le CPNPC. Aucun cas n'a été relevé dans le groupe placebo. La prise concomitante d'un AINS et des antécédents d'ulcère gastroduodéal sont des facteurs de confusion. Dans l'étude pivot EURTAC, un patient du groupe sous d'erlotinib est décédé à la suite d'une hémorragie digestive. Le patient en question présentait des antécédents de saignements gastro-intestinaux dont l'étiologie n'était pas connue. Les patients qui présentent des saignements gastro-intestinaux ou chez lesquels une hémorragie digestive existante s'aggrave durant le traitement par NAT-ERLOTINIB doivent

cesser de prendre le médicament (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques – *Troubles gastro-intestinaux*).

Perforation gastro-intestinale : le risque de perforation gastro-intestinale est plus élevé chez les patients sous NAT-ERLOTINIB, bien que cet effet ait été observé peu souvent. Certains cas de perforation gastro-intestinale ont entraîné le décès du patient. Le risque est accru chez les patients qui suivent un traitement concomitant par des agents antiangiogéniques, des corticostéroïdes, des AINS ou une chimiothérapie à base de taxane, ou chez les patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou de pathologie diverticulaire. Il faut noter toutefois que les patients chez lesquels on a signalé une perforation gastro-intestinale ne présentaient pas tous des facteurs de risque prédisposants. Le tiers des cas de perforation gastro-intestinale ont été mortels. Les patients qui présentent une perforation gastro-intestinale durant le traitement par NAT-ERLOTINIB doivent cesser définitivement de prendre le médicament (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES – *Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques – Troubles gastro-intestinaux*).

Fonction hépatique

Hépatite : des élévations asymptomatiques des transaminases hépatiques ont été observées chez des patients recevant de chlorhydrate d'erlotinib. Il est donc conseillé d'effectuer un bilan hépatique (dosage des transaminases, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline) à l'amorce du traitement par NAT-ERLOTINIB, et périodiquement par la suite. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par NAT-ERLOTINIB est à envisager advenant une perturbation marquée de la fonction hépatique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Insuffisance hépatique : des cas d'insuffisance hépatique mortels, y compris des cas de syndrome hépatorénal, ont été signalés chez des patients recevant de chlorhydrate d'erlotinib. Les variables confusionnelles chez certains patients comprenaient la présence d'une hépatopathie préexistante, une dysfonction hépatique ou la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques. Chez ces patients, une surveillance étroite des épreuves de la fonction hépatique doit être envisagée. Le traitement par NAT-ERLOTINIB doit être arrêté ou interrompu si l'on observe une perturbation marquée de la fonction hépatique. Le traitement par NAT-ERLOTINIB n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, notamment ceux dont la bilirubinémie totale est > 3 fois la LSN ou dont les transaminases sont > 5 fois la LSN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières, Insuffisants hépatiques* et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Effets sur les muscles

Rhabdomyolyse : l'association d'un chlorhydrate d'erlotinib à une statine peut accroître le risque de myopathie due aux statines, y compris le risque de rhabdomyolyse (observée dans de rares cas).

Fonction oculaire

De très rares cas de perforation ou d'ulcération cornéenne ont été signalés pendant l'utilisation de chlorhydrate d'erlotinib. On a signalé une perte permanente de la vue chez un patient particulier. D'autres troubles oculaires ont été observés chez des patients recevant chlorhydrate d'erlotinib, notamment une croissance anormale des cils, une kératoconjonctivite sèche ou une kératite, qui sont aussi des facteurs de risque pour une perforation ou ulcération cornéenne. Une chirurgie cornéenne récente et le port de lentilles de contact contribueraient également au risque

de perforation ou d'ulcération cornéenne chez les patients sous NAT-ERLOTINIB. On ne connaît pas le moment optimal d'instaurer un traitement par de chlorhydrate d'erlotinib après une chirurgie ophtalmique ou cornéenne. Il faut interrompre ou cesser le traitement par NAT-ERLOTINIB si le patient présente des troubles oculaires aigus ou une aggravation des troubles oculaires, notamment de l'algie oculaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, *Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques*).

Après la commercialisation du produit, de rares cas d'uvéite ont été signalés chez des patients traités par de chlorhydrate d'erlotinib.

Fonction rénale

On a signalé de rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (y compris des cas mortels), principalement chez des patients recevant une chimiothérapie en concomitance, mais aussi chez un petit nombre de patients recevant de chlorhydrate d'erlotinib en monothérapie. Certains des cas d'insuffisance rénale signalés étaient secondaires à une déshydratation grave provoquée par une diarrhée, des vomissements ou une anorexie, tandis que les autres cas étaient associés à des variables confusionnelles telles qu'une chimiothérapie concomitante. En cas de diarrhée très grave ou persistante ou dans les cas menant à la déshydratation, notamment en présence de facteurs de risque aggravants (maladie rénale connue, vomissements concomitants, médicaments concomitants, symptômes ou maladies ou autres états prédisposants, y compris un âge avancé), il faut interrompre le traitement par NAT-ERLOTINIB et instaurer des mesures appropriées de réhydratation intensive par voie intraveineuse. De plus, il faut surveiller la fonction rénale et les électrolytes sériques, notamment le potassium, chez les patients à risque élevé de déshydratation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Appareil digestif*).

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle : on a relevé des cas peu fréquents de manifestations de type pneumopathie interstitielle, dont certains étaient fatals, chez des patients recevant de chlorhydrate d'erlotinib pour le traitement d'un CPNPC ou d'une autre tumeur solide à un stade avancé. Au cours de l'étude pivot BR.21 dans le CPNPC, l'incidence de manifestations de type pneumopathie interstitielle grave a été de 0,8 % dans le groupe de chlorhydrate d'erlotinib et le groupe placebo. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés avec randomisation portant sur le CPNPC a révélé une incidence de manifestations de type pneumopathie interstitielle de 0,9 % parmi les patients traités par de chlorhydrate d'erlotinib et de 0,4 % chez les patients des groupes témoins. Lors de l'analyse intermédiaire effectuée au cours de l'étude pivot EURTAC, un patient sous de chlorhydrate d'erlotinib a présenté une manifestation indésirable de type pneumopathie interstitielle de grade 3, soit une pneumonite, et est décédé par la suite, probablement en raison d'une pneumopathie interstitielle non résolue. Certains exemples de diagnostics recensés parmi les patients soupçonnés de manifestations de type pneumopathie interstitielle étaient les suivants : pneumonite, pneumopathie secondaire à la radiation, pneumopathie par hypersensibilité, pneumonie interstitielle, pneumopathie interstitielle, bronchiolite oblitérante, fibrose pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire et alvéolite. Les symptômes sont apparus entre 5 jours et plus de 9 mois (médiane 47 jours) après la mise en route du traitement par de chlorhydrate d'erlotinib. On a noté dans la plupart des cas des facteurs confondants ou favorisants – chimiothérapie concomitante ou antérieure, antécédents de radiothérapie, pneumopathie parenchymateuse préexistante, métastases pulmonaires ou infection pulmonaire.

La brusque apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires inexpliqués, tels que dyspnée, toux et fièvre, commande l'interruption du traitement en attendant l'évaluation diagnostique. Si la présence de pneumopathie interstitielle est confirmée, interrompre le traitement et instituer un traitement adapté au besoin (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil cutané

Troubles cutanés bulleux et exfoliatifs : on a signalé des affections cutanées bulleuses, vésicantes et exfoliatives, y compris de très rares cas évoquant un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique. Certains de ces cas ont été mortels (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, *Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques*). Il faut interrompre ou cesser le traitement par NAT-ERLOTINIB si le patient présente de graves affections bulleuses, vésicantes ou exfoliatives.

Éruptions cutanées : plus de 75 % des sujets participant à l'étude pivot BR.21 ont présenté des éruptions cutanées. Ces éruptions ont été jugées graves chez 9 % des patients et ont nécessité une réduction de la dose dans 6 % des cas. Le délai médian d'apparition des éruptions cutanées était de 8 jours. Dans l'étude EURTAC, 60 des patients (80 %) recevant l'erlotinib ont présenté une éruption cutanée répondant aux critères d'une éruption cutanée associée à l'EGFR, comparativement à 2 des patients (2,7 %) recevant la chimiothérapie. L'éruption a nécessité une modification de la dose (interruption ou réduction) dans 11 % des cas.

Populations particulières

Patients ayant des métastases au cerveau : les patients qui avaient des métastases au cerveau, soit symptomatiques ou exempts de symptômes mais ne recevant pas de corticothérapie à dose stable depuis au moins 4 semaines au moment de la randomisation, étaient exclus de l'étude pivot BR.21. On ignore donc l'innocuité de chlorhydrate d'erlotinib chez cette population de patients.

Au total, 20 patients asymptomatiques dont les métastases au cerveau étaient stables ont été inscrits à l'étude EURTAC. Vu le petit nombre de patients dans ce sous-groupe, aucune conclusion n'a pu être émise sur l'efficacité ou l'innocuité de chlorhydrate d'erlotinib chez cette population de patients.

Femmes enceintes : l'emploi de chlorhydrate d'erlotinib chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études solidement construites ou bien contrôlées. Les études animales ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir TOXICOLOGIE). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. Il faut aviser les femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles prennent NAT-ERLOTINIB. Des méthodes efficaces de contraception doivent être utilisées durant le traitement et les deux semaines qui suivent. Advenant une grossesse, le traitement ne sera poursuivi que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Les femmes enceintes qui prennent NAT-ERLOTINIB doivent être informées des dangers encourus par le fœtus et du risque d'interruption de grossesse.

Femmes qui allaitent : on ignore si l'erlotinib passe dans le lait humain. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de chlorhydrate d'erlotinib sur la production de lait ou déterminer sa présence dans le lait maternel. Étant donné que le risque d'effets nocifs pour le nourrisson est

inconnu, l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par NAT-ERLOTINIB et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose.

Insuffisants hépatiques : De chlorhydrate d'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Dans une analyse pharmacocinétique menée auprès de patients ayant des tumeurs solides évoluées, on a comparé les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9) aux patients présentant une fonction hépatique adéquate. Dix des quinze insuffisants hépatiques modérés sont décédés pendant le traitement par de chlorhydrate d'erlotinib ou dans les 30 jours suivant la dernière dose. Cinq des dix décès sont survenus dans le premier mois suivant l'instauration du traitement par de chlorhydrate d'erlotinib. Sur les dix patients décédés, six avaient une bilirubinémie totale > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) au départ, signe d'une insuffisance hépatique grave. Il faut surveiller de près les insuffisants hépatiques pendant le traitement par NAT-ERLOTINIB. Le traitement par NAT-ERLOTINIB doit être arrêté ou interrompu si l'on observe une perturbation marquée de la fonction hépatique. L'utilisation de NAT-ERLOTINIB n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Fonction hépatique* et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Dans l'étude BR.21, une fonction hépatique satisfaisante était définie par une bilirubinémie totale $< 1,5$ fois la LSN et un taux d'ALT/SGPT < 2 fois la LSN, à moins que les anomalies soient clairement attribuables à des métastases hépatiques, dans lequel cas des valeurs < 5 fois la LSN étaient autorisées. Environ 20 % des sujets de l'étude BR.21 avaient des métastases au foie. Aux fins de l'étude EURTAC, une fonction hépatique satisfaisante était définie par une bilirubinémie totale $\leq 1,0$ fois la LSN, un taux d'ALT/SGPT $\leq 2,5$ fois la LSN et un taux de phosphatase alcaline ≤ 5 fois la LSN (sauf en la présence de métastases osseuses exclusives et en l'absence de toute dysfonction hépatique). Des hausses asymptomatiques des taux de transaminases hépatiques ont été observées chez des patients traités par de chlorhydrate d'erlotinib; on recommande donc d'effectuer un bilan hépatique (dosage des transaminases, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline) à l'amorce du traitement par NAT-ERLOTINIB, et périodiquement par la suite. On envisagera une réduction de la dose de NAT-ERLOTINIB ou l'arrêt du traitement advenant une perturbation marquée de la fonction hépatique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, *Anomalies des paramètres hématologiques et biologiques*).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR : d'après les données issues de l'étude pivot EURTAC, il faut confirmer que la tumeur est positive pour les mutations de l'EGFR avant d'instaurer un traitement de première intention ou un traitement d'entretien par NAT-ERLOTINIB, car l'avantage clinique d'un traitement par chlorhydrate d'erlotinib en première intention est incertain comparativement à celui d'une double chimiothérapie de première intention pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé présentant un EGFR de type sauvage ou dont le statut mutationnel est inconnu (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES). Pour déterminer le statut mutationnel de l'EGFR, il est important de recourir à un test bien validé, fondé sur une méthodologie robuste, afin de limiter la possibilité d'un résultat faussement négatif ou faussement positif.

Chez les patients admis à l'étude pivot EURTAC, les tumeurs présentaient soit des mutations par

délétion à l'exon 19 de l'EGFR, soit une mutation ponctuelle L858R à l'exon 21. Les données cliniques appuyant l'utilisation de chlorhydrate d'erlotinib pour d'autres mutations de l'EGFR sont limitées (voir ESSAIS CLINIQUES).

Hématologie et chimie clinique : des cas d'interaction avec des anticoagulants coumariniques, y compris la warfarine, ayant entraîné des hausses du rapport international normalisé (RIN) et des hémorragies, dont certaines ont été mortelles, ont été signalés chez des patients recevant chlorhydrate d'erlotinib. Il y a lieu de surveiller l'évolution du temps de Quick et du RIN chez les patients qui prennent de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'association de chlorhydrate d'erlotinib à une statine peut accroître le risque de myopathie due aux statines, y compris le risque de rhabdomyolyse (observée dans de rares cas).

Il est conseillé d'effectuer à un bilan hépatique à l'amorce du traitement par NAT-ERLOTINIB, et périodiquement par la suite. Chez les insuffisants hépatiques, une surveillance étroite des épreuves de la fonction hépatique doit être envisagée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Insuffisance hépatique*).

Il faut surveiller la fonction rénale et les électrolytes sériques, notamment le potassium, chez les patients à risque élevé de déshydratation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Fonction rénale*).

Autre

Les comprimés NAT-ERLOTINIB contiennent du lactose. Les patients qui présentent une galactosémie, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (troubles héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

L'évaluation de l'innocuité de chlorhydrate d'erlotinib est fondée sur les données obtenues auprès de plus de 1275 patients traités par chlorhydrate d'erlotinib.

La fréquence des réactions indésirables signalées avec la prise de chlorhydrate d'erlotinib est résumée dans les tableaux qui suivent et tirée des données obtenues lors des essais cliniques. Les réactions indésirables énumérées ont été signalées chez au moins 10 % des patients du groupe chlorhydrate d'erlotinib et sont survenues plus fréquemment ($\geq 3\%$) dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib que dans le groupe témoin.

Traitement de deuxième ou de troisième intention

Le tableau 1 énumère les réactions indésirables tirées des données d'une étude randomisée à double insu (BR.21) menée auprès de 731 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, en échec après au moins une chimiothérapie. Dans cette étude, les patients ont été répartis au hasard entre le groupe chlorhydrate d'erlotinib (150 mg une fois par jour par voie orale) et le groupe placebo, selon un rapport de 2/1. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la

progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les réactions indésirables les plus fréquentes ont été des éruptions cutanées (75 %) et de la diarrhée (54 %), la plupart étant de grade 1 ou 2 et n'ayant pas nécessité d'intervention. Une éruption cutanée et une diarrhée de grade 3 ou 4 sont survenues chez respectivement 9 % et 6 % des patients traités par chlorhydrate d'erlotinib et chacune a entraîné un taux d'abandon de 1 %. Les éruptions cutanées et la diarrhée ont entraîné une réduction de la dose chez 6 % et 1 % des patients, respectivement. Dans l'étude BR.21, le délai médian d'apparition des éruptions cutanées a été de 8 jours et celui de la diarrhée, de 12 jours.

Au cours de l'étude pivot BR.21, on a signalé une hémorragie digestive grave chez 8 patients traités par chlorhydrate d'erlotinib (2 %), dont deux sont décédés, et aucun cas dans le groupe placebo. Les facteurs de confusion sont, entre autres, la prise concomitante d'un AINS et des antécédents d'ulcère gastro-duodéal. Une pneumopathie interstitielle grave est survenue chez 0,8 % des sujets de chaque groupe de traitement dans l'étude BR.21. L'issue a été fatale (pneumonite) chez un patient de chaque groupe.

Tableau 1 : Réactions indésirables survenues plus fréquemment ($\geq 3\%$) dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib que dans le groupe placebo et chez au moins 10 % des patients du groupe chlorhydrate d'erlotinib de l'étude BR.21

	Chlorhydrate d'erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Tous grades confondus	3	4	Tous grades confondus	3	4
Grade CTC-NCI	%	%	%	%	%	%
Terme privilégié (MedDRA)	%	%	%	%	%	%
Nombre de patients ayant présenté une manifestation indésirable	99	40	22	96	36	22
<i>Troubles oculaires</i>						
Conjonctivite	12	< 1	0	2	< 1	0
Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	0
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>						
Diarrhée	54	6	< 1	18	< 1	0
Nausées	33	3	0	24	2	0
Vomissements	23	2	< 1	19	2	0
Stomatite	17	< 1	0	3	0	0
Douleur abdominale	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
Fatigue	52	14	4	45	16	4
<i>Infections et infestations*</i>						
Infection	24	4	0	15	2	0
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>						
Dyspnée	41	17	11	35	15	11
Toux	33	4	0	29	2	0
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés</i>						
Éruptions cutanées	75	8	< 1	17	0	0
Prurit	13	< 1	0	5	0	0
Peau sèche	12	0	0	4	0	0

*Les infections graves, avec ou sans neutropénie, comprenaient des cas de pneumonie, d'état septique et de cellulite.

Traitement d'entretien

Le tableau 2 énumère les réactions indésirables tirées des données d'une étude de phase III randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (BO18192), menée auprès de 889 patients atteints d'un CPNPC avancé, récurrent ou métastatique, à la suite d'une chimiothérapie standard de première intention à base de cisplatine. Aucun nouveau signe avertisseur n'a été relevé.

Les réactions indésirables les plus fréquentes chez les patients traités par chlorhydrate d'erlotinib dans l'étude BO18192 étaient des éruptions cutanées (49 %) et de la diarrhée (20 %), la plupart étant de grade 1 ou 2 et n'ayant pas nécessité d'intervention. Une éruption cutanée et une diarrhée de grade 3 sont survenues chez respectivement 6 % et 2 % des patients traités par chlorhydrate d'erlotinib. Aucune éruption cutanée ni diarrhée de grade 4 n'ont été observées. Les cas d'éruption cutanée et de diarrhée ont entraîné un taux d'abandon de 1 % et de moins de 1 %, respectivement. Les éruptions cutanées et la diarrhée ont nécessité une modification de la posologie (interruption ou réduction) chez 8,3 % et 3,2 % des patients, respectivement.

Tableau 2 : Réactions indésirables survenues plus fréquemment (≥ 3 %) dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib en monothérapie que dans le groupe placebo et chez au moins 3 % des patients du groupe chlorhydrate d'erlotinib de l'étude BO18192 (SATURN)

Grade CTC-NCI	Chlorhydrate d'erlotinib N = 433			PLACEBO N = 445		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
Terme privilégié (MedDRA)	%	%	%	%	%	%
Éruptions cutanées	49,2	6,0	0	5,8	0	0
Diarrhée	20,3	1,8	0	4,5	0	0
Fatigue	9,0	1,8	0	5,8	1,1	0
Anorexie	9,2	< 1	0	4,9	< 1	0
Prurit	7,4	< 1	0	2,7	0	0
Acné	6,2	< 1	0	0	0	0
Dermatite acnéiforme	4,6	< 1	0	1,1	0	0
Peau sèche	4,4	0	0	< 1	0	0
Diminution du poids	3,9	< 1	0	< 1	0	0
Paronychie	3,9	< 1	0	0	0	0

Traitement de première intention chez des patients atteints de CPNPC positif pour les mutations activatrices de l'EGFR

Le tableau 3 énumère les réactions indésirables tirées des données de l'étude EURTAC, une étude de phase III ouverte et randomisée menée auprès de 154 patients. L'innocuité de chlorhydrate d'erlotinib comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC et présentant des cellules porteuses de mutations de l'EGFR a été évaluée chez 75 patients. Aucun nouveau signe avertisseur n'a été observé chez ces patients.

Les réactions indésirables les plus fréquentes chez les patients traités par chlorhydrate d'erlotinib dans l'étude EURTAC étaient les éruptions cutanées (80 %) et la diarrhée (57 %), ces pourcentages s'appliquant à tous les grades confondus (voir tableau 3). Les éruptions cutanées ont été regroupées sous le terme standard « éruption cutanée associée à l'EGFR » et comprenaient les cas d'éruption cutanée, d'acné, de folliculite, d'érythème, d'éruption exfoliatrice, de dermatite, d'éruption érythémateuse, de toxicité cutanée, de prurit et d'eczéma. La plupart ont été de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité d'intervention. Une éruption cutanée et une diarrhée de grade 3 sont survenues chez respectivement 9 % et 4 % des patients traités par chlorhydrate d'erlotinib. Aucune éruption cutanée ni diarrhée de grade 4 n'ont été observées. Les cas d'éruption cutanée et de diarrhée ont entraîné un taux d'abandon de 1 % chez les patients recevant chlorhydrate d'erlotinib. Les éruptions cutanées et la diarrhée ont nécessité une modification de la posologie (interruption ou réduction) chez 11 % et 7 % des patients, respectivement.

Tableau 3 : Réactions indésirables survenues chez au moins 3 % des patients sous chlorhydrate d'erlotinib ou sous chimiothérapie dans l'étude EURTAC

Grade CTC-NCI	Chlorhydrate d'erlotinib (N = 75)			CHIMIOTHÉRAPIE (N = 74)		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre de patients ayant présenté une manifestation indésirable						
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>						
Diarrhée	43 (57,3)	3 (4,0)	-	14 (18,9)	-	-
Nausées	17 (22,7)	1 (1,3)	-	30 (40,5)	4 (5,4)	-
Vomissements	10 (13,3)	-	-	16 (21,6)	3 (4,1)	-
Constipation	6 (8,0)	-	-	16 (21,6)	-	-
Stomatite	8 (10,7)	-	-	7 (9,5)	-	-
Douleur abdominale	5 (6,7)	-	-	2 (2,7)	-	-
Douleur abdominale haute	2 (2,7)	-	-	4 (5,4)	-	-
Sécheresse buccale	2 (2,7)	-	-	4 (5,4)	1 (1,4)	-
Dyspepsie	4 (5,3)	-	-	0 (0)	-	-

	Chlorhydrate d'erlotinib (N = 75)			CHIMIOTHÉRAPIE (N = 74)		
Grade CTC-NCI	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
Asthénie	40 (53,3)	5 (6,7)	-	51 (68,9)	13 (17,6)	-
Douleur thoracique	13 (17,3)	1 (1,3)	-	10 (13,5)	-	-
Pyrexie	8 (10,7)	-	-	10 (13,5)	-	-
Inflammation des muqueuses	13 (17,3)	1 (1,3)	-	4 (5,4)	-	-
Douleur	7 (9,3)	1 (1,3)	-	1 (1,4)	-	-
Œdème périphérique	4 (5,3)	-	-	3 (4,1)	-	-
Xérose	6 (8,0)	-	-	0 (0)	-	-
Malaise	0 (0)	-	-	3 (4,1)	1 (1,4)	-
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>						
Toux	34 (45,3)	1 (1,3)	-	26 (35,1)	-	-
Dyspnée	31 (41,3)	6 (8,0)	-	19 (25,7)	1 (1,4)	-
Épistaxis	3 (4,0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Toux productive	3 (4,0)	-	-	3 (4,1)	-	-
Dysphonie	3 (4,0)	-	-	2 (2,7)	-	-
Embolie pulmonaire	3 (4,0)	2 (2,7)	-	2 (2,7)	1 (1,4)	1 (1,4)
Insuffisance respiratoire	0 (0)	-	-	3 (4,1) *	1 (1,4)	-
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés</i>						
Éruptions cutanées	37 (49,3)	4 (5,3)	-	1 (1,4)	-	-
Alopécie	11 (14,7)	-	-	13 (17,6)	2 (2,7)	-
Peau sèche	13 (17,3)	1 (1,3)	-	2 (2,7)	-	-
Acné	9 (12,0)	-	-	0 (0)	-	-
Prurit	8 (10,7)	-	-	1 (1,4)	-	-
Érythème	4 (5,3)	-	-	1 (1,4)	-	-
Trouble unguéal	5 (6,7)	-	-	0 (0)	-	-
Fissures de la peau	4 (5,3)	-	-	1 (1,4)	-	-
Éruption exfoliatrice	4 (5,3)	-	-	0 (0)	-	-
Hypertrichose	4 (5,3)	-	-	0 (0)	-	-
Syndrome d'érythrodysesthésie palmaire-plantaire	3 (4,0)	-	-	1 (1,4)	-	-
Dermatite	3 (4,0)	-	-	0 (0)	-	-
Dermatite acnéiforme	3 (4,0)	-	-	0 (0)	-	-
Éruption érythémateuse	3 (4,0)	1 (1,3)	-	0 (0)	-	-
Toxicité cutanée	3 (4,0)	1 (1,3)	-	0 (0)	-	-
<i>Trouble hématologique et du système lymphatique</i>						
Anémie	8 (10,7)	-	1 (1,3)	34 (45,9)	3 (4,1)	-
Neutropénie	0 (0)	-	-	27 (36,5)	11 (14,9)	5 (6,8)
Leucopénie	2 (2,7)	-	-	10 (13,5)	4 (5,4)	-
Thrombopénie	1 (1,3)	-	-	9 (12,2)	4 (5,4)	5 (6,8)
Lymphopénie	3 (4,0)	1 (1,3)	-	1 (1,4)	1 (1,4)	-
Neutropénie fébrile	0 (0)	-	-	3 (4,1)	1 (1,4)	2 (2,7)
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels</i>						
Diminution de l'appétit	21 (28,0)	-	-	25 (33,8)	-	-

	Chlorhydrate d'erlotinib (N = 75)			CHIMIOTHÉRAPIE (N = 74)		
Grade CTC-NCI	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Troubles locomoteurs et des tissus conjonctifs</i>						
Dorsalgie	12 (16,0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Arthralgie	5 (6,7)	-	-	3 (4,1)	1 (1,4)	-
Douleur musculosquelettique	7 (9,3)	1 (1,3)	-	1 (1,4)	-	-
Douleur thoracique musculosquelettique	3 (4,0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Ostéalgie	3 (4,0)	1 (1,3)	-	1 (1,4)	-	-
Spasmes musculaires	3 (4,0)	-	-	0 (0)	-	-
<i>Infections et infestations</i>						
Paronychie	12 (16,0)	-	-	0 (0)	-	-
Rhinopharyngite	5 (6,7)	-	-	2 (2,7)	-	-
Folliculite	6 (8,0)	1 (1,3)	-	0 (0)	-	-
Infection des voies respiratoires	3 (4,0)	1 (1,3)	-	3 (4,1)	2 (2,7)	-
Infection	3 (4,0)	-	-	1 (1,4)**	-	-
Infection urinaire	3 (4,0)	-	-	1 (1,4)	-	-
<i>Troubles du système nerveux</i>						
Céphalées	5 (6,7)	-	-	5 (6,8)	-	-
Neurotoxicité	3 (4,0)	-	-	5 (6,8)	-	-
Paresthésie	3 (4,0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Dysgueusie	1 (1,3)	-	-	5 (6,8)	-	-
Étourdissements	3 (4,0)	-	-	2 (2,7)	-	-
<i>Analyses de laboratoire</i>						
Alanine aminotransférase plus élevée	4 (5,3)	2 (2,7)	-	1 (1,4)	-	-
Diminution du poids	4 (5,3)	-	-	1 (1,4)	-	-
Créatinine sanguine plus élevée	1 (1,3)	-	-	3 (4,1)	-	-
Gamma-glutamyltransférase plus élevée	3 (4,0)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	-
Diminution de la leucocytémie	0 (0)	-	-	4 (5,4)	-	-
Numération plaquettaire	0 (0)	-	-	3 (4,1)	-	-
Diminution de la numération plaquettaire	0 (0)	-	-	3 (4,1)	1 (1,4)	1 (1,4)
<i>Troubles psychiatriques</i>						
Insomnie	3 (4,0)	-	-	7 (9,5)	-	-
Anxiété	4 (5,3)	-	-	4 (5,4)	1 (1,4)	-
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</i>						
Acouphène	1 (1,3)	-	-	8 (10,8)	-	-
<i>Troubles oculaires</i>						
Conjonctivite	9 (12,0)	-	-	0 (0)	-	-
<i>Troubles congénitaux, familiaux et génétiques</i>						
Trichomégalie	5 (6,7)	-	-	0 (0)	-	-
<i>Troubles hépatobiliaires</i>						
Hyperbilirubinémie	5 (6,7)	1 (1,3)	-	0 (0)	-	-
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>						
Insuffisance rénale	1 (1,3)	-	-	3 (4,1)	-	-
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>						
Douleur liée à la tumeur	0 (0)	-	-	3 (4,1)	-	-

La même manifestation indésirable survenant plusieurs fois chez le même patient n'a été comptée qu'une fois
* comprend 1 cas d'insuffisance respiratoire de grade 5; ** 1 infection de grade 5

Dans l'étude EURTAC, huit (9 %) et douze (14 %) patients du groupe sous chimiothérapie et du groupe sous chlorhydrate d'erlotinib, respectivement, sont morts en raison de manifestations indésirables, indépendamment de la causalité. Dans le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib, les manifestations indésirables de grade 5 probablement liées au traitement comprenaient un cas d'hépatotoxicité associée à un syndrome hépatorénal probable, un cas de manifestation de type pneumopathie interstitielle, soit une pneumonite, et un cas d'hémorragie digestive. Cinq cas mortels d'infection et d'infestation (pneumonie, septicémie, infection des voies respiratoires supérieures) ont été signalés dans le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib, comparativement à 1 cas dans le groupe recevant la chimiothérapie.

Autres observations

La population principale retenue pour l'évaluation de l'innocuité comprenait les 856 patients ayant reçu au moins une dose de 150 mg de chlorhydrate d'erlotinib en monothérapie durant les études de phase II et III chez des sujets présentant un CPNPC (A248-1007, BR.21) et d'autres études de phase I à II chez des sujets présentant une autre pathologie que le CPNPC. Cette population englobe également les 242 patients ayant reçu un placebo dans l'étude BR.21. Les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes indiquées ci-après ont été observées parmi la population retenue pour l'évaluation de l'innocuité de chlorhydrate d'erlotinib en monothérapie.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents (> 1/10); fréquents (> 1/100, < 1/10); peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100); rares (> 1/10 000, < 1/1 000); très rares (< 1/10 000), incluant les cas isolés.

Troubles gastro-intestinaux :

On a signalé des cas peu fréquents de perforation gastro-intestinale (chez moins de 1 % des patients) lors du traitement par chlorhydrate d'erlotinib. Certains cas de perforation gastro-intestinale ont entraîné le décès du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Appareil digestif*).

Des cas fréquents de saignements gastro-intestinaux ont été signalés. Certains ont eu une issue fatale alors que d'autres ont été associés à l'administration concomitante de warfarine (voir également INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) ou d'AINS.

Troubles oculaires :

Des cas de kératite ont été fréquemment signalés lors des essais cliniques sur le chlorhydrate d'erlotinib. De très rares cas d'ulcération ou de perforation cornéenne ont été signalés chez des patients recevant le chlorhydrate d'erlotinib (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Fonction oculaire*).

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Des éruptions cutanées ont très fréquemment été signalées chez les patients recevant le chlorhydrate d'erlotinib, se manifestant généralement sous forme d'éruption érythémateuse et papulopustuleuse légère ou modérée. Ces éruptions peuvent survenir ou s'aggraver sur les parties du corps exposées au soleil. Il est donc conseillé aux patients qui sont exposés au soleil de porter des vêtements protecteurs ou d'appliquer un écran solaire (contenant des minéraux). On a observé des réactions fréquentes d'acné, de dermatite acnéiforme et de folliculite, généralement légères ou modérées et

sans gravité. Des cas fréquents de fissures de la peau ont été signalés. La plupart n'étaient cependant pas graves et la majorité étaient associés à une éruption ou une sécheresse de la peau. D'autres réactions cutanées légères, telles qu'une hyperpigmentation, ont été observées, quoique moins fréquemment (chez moins de 1 % des patients).

On a signalé des affections cutanées bulleuses, vésicantes et exfoliatives, y compris de très rares cas évoquant un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique. Certains de ces cas ont été mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Appareil cutané*).

Des altérations des cheveux et des ongles, pour la plupart sans gravité, ont été signalées lors des études cliniques. Par exemple, la paronychie a été fréquemment signalée tandis que l'hirsutisme, ainsi que la fragilité et le décollement des ongles l'ont été peu fréquemment. On a signalé des cas de croissance anormale des cils, notamment une croissance excessive, un épaississement excessif et la croissance des cils vers l'intérieur.

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Troubles hépatobiliaires : des anomalies du bilan hépatique (dont des hausses des taux d'alanine-aminotransférase [ALT], d'aspartate-aminotransférase [AST] et de bilirubine) ont été fréquentes. Ces anomalies étaient le plus souvent légères ou modérées, transitoires ou associées à des métastases hépatiques. Des hausses de grade 2 (> 2,5-5,0 fois la LSN) sont survenues chez 4 % des patients traités par chlorhydrate d'erlotinib et < 1 % des patients recevant le placebo. Il n'y a eu aucune élévation de grade 3 (< 5,0-20,0 fois la LSN) dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib. Des cas d'insuffisance hépatique mortels, y compris des cas de syndrome hépatorénal, ont été signalés chez des patients recevant chlorhydrate d'erlotinib. Les variables confusionnelles chez certains patients comprenaient la présence d'une hépatopathie préexistante, une dysfonction hépatique ou la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions indésirables moins courantes (< 1 %) survenues au cours des essais cliniques

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : des cas peu fréquents de manifestations de type pneumopathie interstitielle, dont certains fatals, ont été signalés chez les patients recevant de chlorhydrate d'erlotinib pour le traitement d'un CPNPC et d'une autre tumeur solide à un stade avancé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation

Troubles du système nerveux : céphalées et étourdissements.

Troubles cutanés et sous-cutanés : des altérations des cheveux et des ongles, dermatite acnéiforme, érythème, hirsutisme, altérations des cils ou des sourcils, paronychie, fragilité et décollement des ongles, phototoxicité cutanée provoquée par la radiothérapie.

Troubles oculaires : uvéite

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'erlotinib est métabolisé dans le foie par les enzymes du cytochrome P450, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2 et l'isoforme pulmonaire CYP1A1. Des interactions pourraient se produire avec des médicaments métabolisés par ces enzymes ou avec des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes.

Interactions médicament-médicament

Les interactions de chlorhydrate d'erlotinib avec d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'études exhaustives.

Les inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et accroissent sa concentration dans le plasma. L'inhibition du CYP3A4 par le kétoconazole (200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours) a entraîné une augmentation de l'exposition à l'erlotinib (augmentation médiane de 86 % de l'aire sous la courbe [ASC]), une hausse de 69 % du pic plasmatique (C_{max}) par rapport à l'erlotinib seul. Lorsque chlorhydrate d'erlotinib était administré en concomitance avec la ciprofloxacine, un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2, l'exposition à l'erlotinib (ASC) était augmentée de 39 % et la concentration maximale (C_{max}), de 17 %. De ce fait, la prudence est de rigueur quand on coadministre chlorhydrate d'erlotinib et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs combinés du CYP3A4 et du CYP1A2, incluant, entre autres : inhibiteurs calciques (p. ex. diltiazem, vérapamil); antifongiques (p. ex. kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole); macrolides (p. ex. érythromycine, clarithromycine); fluoroquinolones (p. ex. ciprofloxacine, norfloxacine); certains antiviraux contre le VIH (p. ex. ritonavir, indinavir) et jus de pamplemousse. Dans ces situations, la dose de chlorhydrate d'erlotinib doit être réduite si on observe des effets toxiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les inducteurs puissants de l'activité du CYP3A4 accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et réduisent significativement sa concentration dans le plasma. L'induction du CYP3A4 par la rifampicine (600 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours) a entraîné une diminution de 69 % de l'ASC médiane, après une dose de 150 mg de chlorhydrate d'erlotinib, par rapport à chlorhydrate d'erlotinib seul. Dans une étude distincte, un traitement préalable et l'administration concomitante de rifampicine avec une seule dose de 450 mg de chlorhydrate d'erlotinib a réduit l'exposition moyenne à l'erlotinib [ASC] à 57,5 % de ce qu'elle était lors de l'administration d'une seule dose de 150 mg de chlorhydrate d'erlotinib en l'absence de traitement par la rifampicine. Par contre, le traitement par la rifampicine n'avait pratiquement pas eu d'effet sur l'exposition systémique aux métabolites actifs (OSI-413 et OSI-420) de chlorhydrate d'erlotinib. Par conséquent, les métabolites actifs représentaient 18 % de l'exposition totale à l'erlotinib après la coadministration de chlorhydrate d'erlotinib et de la rifampicine, comparativement à seulement 5 % quand chlorhydrate d'erlotinib était administré seul. On envisagera, dans la mesure du possible, d'autres traitements n'ayant aucun effet inducteur sur le CYP3A4.

Parmi les autres inducteurs du CYP3A4 se trouvent les barbituriques (p. ex. phénobarbital), les anticonvulsivants (p. ex. carbamazépine, phénytoïne), les glucocorticoïdes, la pioglitazone, le millepertuis et certains antiviraux contre le VIH (p. ex. éfavirenz, névirapine). On envisagera d'autres traitements n'ayant aucun effet inducteur sur le CYP3A4, dans la mesure du possible.

Le traitement préalable par d'erlotinib ou l'administration concomitante de d'erlotinib n'a pas modifié la clairance du midazolam et de l'érythromycine, des substrats prototypiques du CYP3A4. Par conséquent, des interactions significatives avec la clairance d'autres substrats du CYP3A4 sont peu probables. La biodisponibilité orale du midazolam a semblé diminuer de 24 % au plus, sans toutefois que cela soit attribuable aux effets sur l'activité du CYP3A4.

La solubilité de l'erlotinib dépend du pH et diminue avec l'augmentation du pH. Les médicaments qui modifient le pH des voies gastro-intestinales supérieures pourraient modifier la solubilité de l'erlotinib et donc, sa biodisponibilité. L'administration concomitante de chlorhydrate d'erlotinib et d'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, a entraîné une diminution de 46 % de l'exposition à l'erlotinib (ASC) et de 61 % de la C_{max} . Il n'y a eu aucun changement dans le T_{max} ni la demi-vie. L'administration concomitante de chlorhydrate d'erlotinib et de 300 mg de ranitidine (un antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine) une fois par jour a entraîné une baisse de 33 % de l'exposition à l'erlotinib (ASC) et de 54 % de la C_{max} . Il faut donc éviter autant que possible la coadministration de chlorhydrate d'erlotinib et de médicaments qui réduisent les sécrétions d'acide gastrique. L'augmentation de la dose de chlorhydrate d'erlotinib lors de l'administration

concomitante de tels agents est peu susceptible de compenser cette perte d'exposition. Cependant, quand on a administré de chlorhydrate d'erlotinib deux heures avant la dose de ranitidine du matin et dix heures après la dose de ranitidine du soir (une dose de 150 mg deux fois par jour), l'exposition à l'erlotinib (ASC) et la C_{max} ont seulement diminué de 15 % et 17 % respectivement. Si l'administration de médicaments modifiant le pH des voies digestives hautes est nécessaire, il faut envisager le recours à un antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine, tel que la ranitidine, que l'on administrera de façon décalée. Le patient doit prendre de chlorhydrate d'erlotinib au moins deux heures avant la dose du matin et 10 heures après la dose du soir de l'antagoniste des récepteurs H2.

On a signalé une augmentation du RIN et des hémorragies, y compris des hémorragies digestives, au cours des études cliniques, dans certains cas en association avec l'emploi concomitant de warfarine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Il y a lieu de surveiller l'évolution du temps de Quick et du RIN chez les patients qui prennent de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique.

L'erlotinib et les anticoagulants coumariniques se font concurrence pour les sites de liaison du CYP3A4/A5 et de l'albumine, ce qui pourrait faire augmenter les concentrations de ces anticoagulants et la possibilité de complications hémorragiques.

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse exerce une activité inhibitrice sur le CYP3A4 et, administré conjointement avec de chlorhydrate d'erlotinib, peut ralentir le métabolisme de l'erlotinib et accroître sa concentration dans le plasma (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions médicament- plante médicinale

Le millepertuis est un puissant inducteur de l'activité du CYP3A4. Sa coadministration avec l'erlotinib risque d'augmenter le métabolisme et de réduire la concentration plasmatique de l'erlotinib (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions médicament-mode de vie

Il faut conseiller aux fumeurs de cesser de fumer, car on sait que le tabagisme, en plus d'exercer un effet inducteur sur le CYP1A1 et le CYP1A2, réduit de 50 à 60 % l'exposition à l'erlotinib (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, *Considérations posologiques*).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant d'instaurer un traitement de première intention, de deuxième intention ou d'entretien par NAT-ERLOTINIB chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, il faut effectuer un test de dépistage du statut mutationnel de l'EGFR afin de confirmer que la tumeur est positive pour les mutations de l'EGFR.

La posologie recommandée de NAT-ERLOTINIB est de 150 mg par jour. Prendre les comprimés avec un verre d'eau plate au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion de nourriture.

Adaptation de la posologie

Lorsqu'une réduction de la dose est nécessaire, procéder par paliers de 50 mg.

La diarrhée se corrige par l'administration de lopéramide dans la plupart des cas. La diarrhée grave réfractaire au lopéramide ou causant une déshydratation pourra nécessiter une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement. Il en est de même des réactions cutanées graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La brusque apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires inexplicables, par exemple, dyspnée, toux et fièvre, commande l'interruption du traitement en attendant l'évaluation diagnostique. En cas de pneumopathie interstitielle, on cessera la prise de NAT-ERLOTINIB et on instituera au besoin un traitement adapté (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le cas des sujets qui prennent en concomitance un inhibiteur puissant du CYP3A4 – par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, troléandomycine ou atazanavir – une réduction de la dose est à envisager si des manifestations indésirables graves se produisent (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations posologiques

Insuffisance hépatique : l'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Bien que l'exposition à l'erlotinib après une seule dose de 150 mg ait été semblable chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9) à l'exposition observée chez des patients dont la fonction hépatique était adéquate, dix des quinze

insuffisants hépatiques sont décédés pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière dose de chlorhydrate d'erlotinib. Il faut envisager l'administration d'une dose moins élevée en présence

d'une insuffisance hépatique modérée. La fonction hépatique doit être surveillée de près chez les patients présentant une hépatopathie préexistante ou une insuffisance hépatique ou prenant d'autres médicaments hépatotoxiques en même temps. Le traitement par NAT-ERLOTINIB doit être arrêté ou interrompu si l'on observe une perturbation marquée de la fonction hépatique. L'utilisation de NAT-ERLOTINIB n'est pas recommandée chez les patients présentant une dysfonction hépatique grave, notamment une bilirubinémie totale > 3 fois la LSN ou des transaminases

> 5 fois la LSN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières – Insuffisants hépatiques*).

Insuffisance rénale : l'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate d'erlotinib n'ont pas fait l'objet d'études chez les insuffisants rénaux.

Usage en gériatrie : l'innocuité et la pharmacocinétique de chlorhydrate d'erlotinib n'ont pas différé de façon importante entre les patients jeunes et les patients âgés. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les sujets âgés.

Tabagisme : il a été démontré que le tabagisme réduit de 50 à 60 % l'exposition à l'erlotinib. La dose maximale de chlorhydrate d'erlotinib tolérée chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et qui fument encore, est de 300 mg. L'efficacité et l'innocuité à long terme d'une dose plus élevée que la dose de 150 mg recommandée n'ont pas été établies chez des patients qui continuent à fumer (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, *Interactions médicament-mode de vie*).

Dose oubliée

Ne pas doubler la dose si on a oublié de prendre un comprimé.

Instructions spéciales pour la mise au rebut

Il faut limiter autant que possible la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Il faut éviter de jeter les médicaments dans les canalisations d'eaux usées ou les égouts, ou avec les déchets ménagers. Tous les produits médicaux inutilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

SURDOSAGE

Des doses uniques de chlorhydrate d'erlotinib allant jusqu'à 1 000 mg prises par voie orale par des sujets en santé et jusqu'à 1 600 mg administrées en dose unique une fois par semaine à des sujets atteints de cancer ont été bien tolérées. Des doses répétées de 200 mg deux fois par jour ont été mal tolérées par des sujets en santé après seulement quelques jours de traitement. D'après les résultats de ces études, il y a un risque de manifestations indésirables graves, telles que diarrhée, éruptions cutanées et peut-être augmentation des taux de transaminases hépatiques, au-delà de la dose recommandée de 150 mg. Si on soupçonne un surdosage, cesser la prise de NAT-ERLOTINIB et mettre en route un traitement symptomatique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur de type 1 du facteur de croissance épidermique humain (HER1), également appelé récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Mode d'action : le mode d'action antitumoral de l'erlotinib n'a pas été complètement caractérisé. L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire du récepteur HER1/EGFR. Le récepteur HER1/EGFR est exprimé à la surface des cellules normales et des cellules cancéreuses. La spécificité de l'effet inhibiteur de l'erlotinib sur d'autres récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille ErbB n'a pas été caractérisée.

Pharmacocinétique

Absorption : l'erlotinib administré par voie orale est bien absorbé et subit une phase d'absorption lente, le pic plasmatique moyen étant obtenu au bout de 4 heures. Sa biodisponibilité serait de l'ordre de 59 % d'après une étude réalisée auprès de volontaires en santé. L'exposition après administration orale peut être augmentée par la présence d'aliments.

Une fois absorbé, l'erlotinib se lie à environ 95 % à des composants sanguins, essentiellement aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-1 glycoprotéine acide). La fraction libre avoisine 5 %.

Distribution : le volume apparent de distribution de l'erlotinib est de 232 litres en moyenne. L'erlotinib diffuse dans les tissus tumoraux chez l'humain. Lors d'une étude menée chez 4 patients (trois cas de cancer du poumon non à petites cellules et un cas de cancer du larynx) recevant de chlorhydrate d'erlotinib à raison de 150 mg par jour, des dosages effectués sur des spécimens tumoraux prélevés par excision chirurgicale au neuvième jour de traitement ont indiqué des concentrations intratumorales moyennes d'erlotinib de 1 185 ng/g de tissu, ce qui correspond à une moyenne globale de 63 % de la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre. Les principaux métabolites actifs étaient présents dans la tumeur à une concentration moyenne de 160 ng/g de tissu, soit en moyenne 113 % du pic plasmatique observé à l'état d'équilibre. Des études de distribution tissulaire par autoradiographie du corps entier, après administration d'erlotinib marqué au carbone 14 (¹⁴C) à des souris *nude* athymiques porteuses d'une xénogreffe de tumeur HN5, ont révélé une distribution tissulaire rapide et étendue et un délai d'obtention de la concentration tissulaire maximale de produit radiomarqué (environ 73 % de la concentration plasmatique) d'une heure. Les taux de radioactivité étaient plus élevés dans les reins et le foie (4 à 8 fois la concentration notée dans d'autres tissus périphériques).

Métabolisme : l'erlotinib est métabolisé dans le foie par les enzymes du cytochrome P450, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2 et l'isoforme pulmonaire CYP1A1. Des études *in vitro* indiquent que l'enzyme CYP3A4 assure environ 80 à 95 % du métabolisme de l'erlotinib. On distingue trois grandes voies métaboliques : 1) *O*-déméthylation de l'une ou des deux chaînes latérales, suivie d'une oxydation en acide carboxylique; 2) oxydation du groupement acétylène, suivie d'une hydrolyse en acide arylcarboxylique; et 3) hydroxylation aromatique du groupement phénylacétylène. Les principaux métabolites de l'erlotinib produits par *O*-déméthylation d'une chaîne latérale sont présents dans le plasma à des concentrations équivalant à moins de 10 % de celles de l'erlotinib et affichent sensiblement le même profil pharmacocinétique que la substance mère. Les métabolites et l'erlotinib à l'état de traces sont excrétés principalement dans les fèces (> 90 %), une fraction minimale étant éliminée par voie rénale.

Élimination

Clairance :

Une analyse pharmacocinétique menée auprès d'une population de 591 patients recevant de chlorhydrate d'erlotinib en monothérapie indique une clairance apparente moyenne de 4,47 L/h et une demi-vie médiane de 36,2 heures. Les concentrations plasmatiques devraient donc atteindre un état d'équilibre au bout de 7 à 8 jours. La clairance apparente prévue ne semble pas être corrélée à l'âge, au poids, au sexe ou à l'origine ethnique.

Les principaux facteurs confusionnels pour la clairance de l'erlotinib sont la bilirubine sérique totale, la concentration en alpha-1 glycoprotéine acide et le tabagisme. Des taux sériques accrus de bilirubine totale ou d'alpha-1 glycoprotéine acide ont été associés à une réduction de la clairance de l'erlotinib et à une augmentation de l'exposition systémique. Par contre, la clairance est accélérée de 24 % chez les fumeurs.

Exposition :

Le pic plasmatique à l'état d'équilibre (médiane de 1 995 ng/mL) est obtenu environ 4,0 heures (temps médian) après l'ingestion d'un comprimé à 150 mg de chlorhydrate d'erlotinib. Avant la prise suivante, 24 heures plus tard, le creux plasmatique médian est de 1 238 ng/mL. La valeur médiane de l'aire sous la courbe (ASC) durant l'intervalle entre les doses à l'état d'équilibre est de 41 300 ng·h/mL.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : l'erlotinib est éliminé principalement par le foie. Lors d'une analyse pharmacocinétique menée auprès de patients ayant des tumeurs solides évoluées, on a comparé les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9) aux patients présentant une fonction hépatique adéquate. L'exposition à l'erlotinib après une seule dose de 150 mg était semblable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et ceux dont la fonction hépatique était adéquate, mais les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après l'administration quotidienne de chlorhydrate d'erlotinib n'ont pas été mesurés. L'innocuité et la pharmacocinétique de chlorhydrate d'erlotinib chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave restent à élucider (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, *Considérations posologiques*).

Insuffisance rénale : l'élimination rénale de l'erlotinib et de ses métabolites est minime, moins de 9 % d'une dose unique étant récupérée dans les urines. Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale.

Tabagisme : les résultats d'une analyse pharmacocinétique menée auprès de sujets en santé non fumeurs et de sujets fumeurs en santé ont démontré que le tabagisme entraîne une clairance accrue de l'erlotinib et une exposition réduite à l'erlotinib. L' $ASC_{0-\infty}$ chez les fumeurs était environ le tiers de celle chez les sujets du groupe ex-fumeurs / n'ayant jamais fumé (n = 16 dans le groupe fumeurs et dans le groupe ex-fumeurs / n'ayant jamais fumé). Cette exposition réduite chez les fumeurs actuels est probablement attribuable à l'induction du CYP1A1 dans les poumons et du CYP1A2 dans le foie.

Dans l'essai de base de phase III portant sur des sujets atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le creux plasmatique de l'erlotinib à l'état d'équilibre était de 0,65 µg/mL chez les fumeurs actifs (n = 16), soit à peu près la moitié de la concentration plasmatique minimale observée chez les ex-fumeurs ou les patients n'ayant jamais fumé (1,28 µg/mL, n = 108). Cet effet a été accompagné d'une augmentation de 24 % de la clairance plasmatique apparente de l'erlotinib.

Lors d'une étude de phase I à doses croissantes menée auprès de patients atteints d'un CPNPC et qui fument encore, les résultats des analyses pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont indiqué que l'exposition à l'erlotinib avait augmenté proportionnellement à la dose quand on a porté la dose de chlorhydrate d'erlotinib de 150 mg à 300 mg (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES,

Interactions médicament-mode de vie).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés NAT-ERLOTINIB à une température de 15 à 30 °C. Ne pas utiliser après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NAT-ERLOTINIB est offert en comprimés pelliculés dosés à 25, 100 et 150 mg.

Chaque comprimé pelliculé a une teneur en chlorhydrate d'erlotinib correspondant à 25, 100 ou 150 mg d'erlotinib. Les ingrédients non médicinaux sont :

Noyau

Monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, laurylsulfate de sodium et le stéarylfumarate de sodium.

Pelliculage

Hypromellose, dioxyde de titane et polyéthylèneglycol.

Description du comprimé pelliculé

- 25 mg : Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, pelliculés en blanc portant l'inscription «N 25» gravée sur l'un des côtés et lisse sur l'autre côté.
- 100 mg : Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, pelliculés en blanc portant l'inscription «N 100» gravée sur un côté et en blanc sur l'autre côté..
- 150 mg : Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, pelliculés en blanc portant l'inscription «N 150» gravée sur un côté et en clair sur l'autre côté.

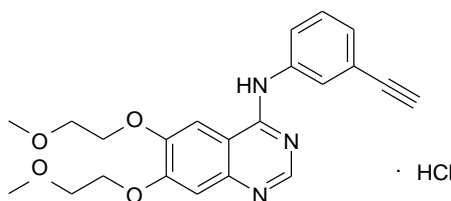
Conditionnement : Flacon HDPE de 30 comprimés et cartons de 30 comprimés (3 blisters de 10 comprimés)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune internationale (DCI) :	erlotinib
Dénomination commune :	chlorhydrate d'erlotinib
Nom chimique :	monochlorhydrate de N-(3-éthynylphényl)-6,7-bis(2-méthoxy-éthoxy)-4-quinazolinamine
Formule moléculaire :	$C_{22}H_{23}N_3O_4 \times HCl$
Masse moléculaire :	429,9 g/mol (chlorhydrate), 393,4 g/mol (amine libre)
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'erlotinib est une poudre non hygroscopique de couleur blanche à crème, et peu soluble dans les solvants organiques, l'eau et le tampon aqueux.

On sait que le chlorhydrate d'erlotinib présente un polymorphisme et les formes cristallines telles que la forme A, la forme B et la forme E sont décrites dans la littérature des brevets.

Le chlorhydrate d'erlotinib mis au point par le fabricant est nouveau et s'appelle Form-P.

Le chlorhydrate d'erlotinib fond entre 224 et 233,5 °C (DSC).

Le pKa en solution aqueuse est égal à 5,6 et le coefficient de partage $\text{Log } P_o / w = 3,37$ (n-octanol / eau à 20 °C).

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Étude de bioéquivalence orale croisée, équilibrée, randomisée, à double insu, comportant deux traitements, deux séquences, deux séquences, une dose orale de NAT-ERLOTINIB à 150 mg, fabriquée par Natco Pharma Limited, Inde, avec l'hydrochlorure TARCEVA® mg comprimés de Hoffmann-La Roche Limitée (Ontario, Canada) a été administré à 63 sujets humains, adultes et en bonne santé, soumis à des conditions de jeûne.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Erlotinib (1 × 150 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (en %)	IC _{90%}
AUC _{0-t} (hr*ng/ml)	23288,978 24765,233 (33,53)	22612,842 24499,617 (37,02)	102,99	95,08-112,18
C _{max} (ng/ml)	1337,744 1408,951 (29,41)	1173,793 1284,393 (35,45)	113,97	104,22-125,24
AUC _{0-∞} (hr*ng/ml)	24166,682 25712,718 (33,59)	23993,177 25859,101 (36,13)	100,72	93,28-109,85
T _{max} § (hr)	2,500 (1,000-4,500)	3,250 (1,000-24,000)		
T _{1/2} € (hr)	13,48 (31,45)	13,06 (33,87)		

* Comprimés NAT-ERLOTINIB à 150 mg (Natco Pharma (Canada) Inc.)

† Comprimés TARCEVA® à 150 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada)

§ Exprimé en tant que médiane (plage) uniquement

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Études de phase III dans le CPNPC

Traitement de deuxième ou de troisième intention

Paramètres démographiques et plan de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de chlorhydrate d'erlotinib comme traitement de deuxième ou de troisième intention pour le CPNPC ont été mises en évidence dans le cadre d'une étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo (BR.21)². Cette étude menée dans 17 pays regroupait 731 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique en échec après au moins une chimiothérapie. Les patients ont été répartis de façon aléatoire entre le groupe placebo et le groupe chlorhydrate d'erlotinib (un comprimé à 150 mg par jour) dans un rapport de 2/1. Le principal critère d'évaluation de l'étude était la survie et les critères secondaires, la survie globale, le taux et la durée de réponse, la survie sans progression (SSP) et l'innocuité.

En vertu du rapport de randomisation de 2/1, 488 patients ont reçu chlorhydrate d'erlotinib et 243 patients le placebo. Le statut EGFR, le sexe, la race, les antécédents de tabagisme et le type

histologique de CPNPC n'étaient pas des critères de sélection. Le statut EGFR d'environ la moitié des patients (326 patients, soit 45 %) était connu.

Le tableau 4 résume les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de l'étude, qui étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Environ les deux tiers des sujets étaient de sexe masculin. À peu près 25 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 2, et quelque 10 % avaient un indice ECOG de 3. La moitié des patients avaient reçu une seule chimiothérapie au préalable. Environ 75 % des sujets étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et pathologiques

	Chlorhydrate d'erlotinib (N = 488)		Placebo (N = 243)	
Caractéristiques	N	(%)	N	(%)
Sexe				
Féminin	173	(35)	83	(34)
Masculin	315	(65)	160	(66)
Âge				
< 65 ans	299	(61)	153	(63)
≥ 65 ans	189	(39)	90	(37)
Race				
Blanche	379	(78)	188	(77)
Noire	18	(4)	12	(5)
Asiatique	63	(13)	28	(12)
Autre	28	(6)	15	(6)
Indice fonctionnel (ECOG)				

	Chlorhydrate d'erlotinib (N = 488)		Placebo (N = 243)	
Caractéristiques	N	(%)	N	(%)
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)
Perte de poids au cours des 6 derniers mois				
< 5 %	320	(66)	166	(68)
5-10 %	96	(20)	36	(15)
> 10 %	52	(11)	29	(12)
Non précisée	20	(4)	12	(5)
Tabagisme				
Aucun antécédent	104	(21)	42	(17)
Fumeurs ou ancien fumeurs	358	(73)	187	(77)
Non précisé	26	(5)	14	(6)
Type histologique				
Adénocarcinome	246	(50)	119	(49)
Épidermoïde	144	(30)	78	(32)
À grandes cellules indifférenciées	41	(8)	23	(9)
CPNPC mixte	11	(2)	2	(< 1)
Autre	46	(9)	21	(9)
Intervalle entre le diagnostic initial et la randomisation				
< 6 mois	63	(13)	34	(14)
6-12 mois	157	(32)	85	(35)
> 12 mois	268	(55)	124	(51)
Meilleure réponse au traitement antérieur*				
RC/RP	196	(40)	96	(40)
MP	101	(21)	51	(21)
MS	191	(39)	96	(40)
Nombre de chimiothérapies au préalable*				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)
Exposition antérieure à un sel de platine*				
Oui	454	(93)	224	(92)
Non	34	(7)	19	(8)

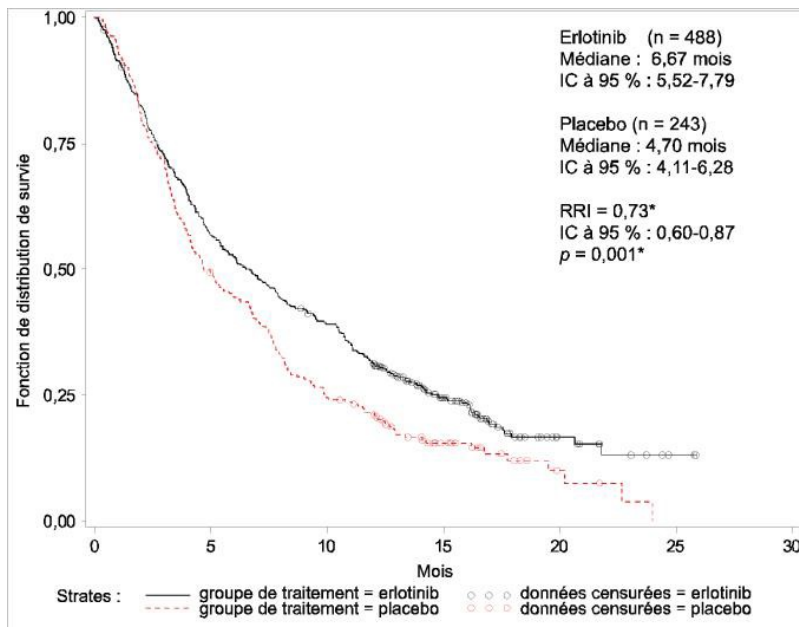
*Facteur de stratification tel que documenté au départ; la répartition diffère quelque peu des valeurs signalées au moment de la randomisation.

Résultats

La durée de survie a été évaluée chez tous les sujets randomisés (analyse selon l'intention de traiter). La médiane de survie globale était de 6,7 mois dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib (IC à 95 % : 5,5-7,8 mois) contre 4,7 mois dans le groupe placebo (IC à 95 % : 4,1-6,3 mois) ($p = 0,001$) (Figure 1). L'analyse du critère principal (survie) a été ajustée en fonction des facteurs de stratification enregistrés au moment de la randomisation (indice fonctionnel, meilleure réponse obtenue précédemment, nombre de chimiothérapies précédentes et exposition antérieure à un sel de platine) et du statut EGFR. Dans cette analyse principale, le rapport des risques instantanés (RRI) de mortalité dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib par rapport au groupe placebo était de 0,73 (IC à 95 % : 0,60-0,87) ($p = 0,001$). Le pourcentage de patients encore vivants à 1 an était de 31,2 % dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib et de 21,5 % dans le groupe placebo.

La figure 1 illustre les courbes de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses de la survie globale et de la survie sans progression ont été stratifiées pour tenir compte de l'indice fonctionnel ECOG, de la meilleure réponse à une chimiothérapie antérieure, du nombre de chimiothérapies précédentes et de l'exposition à un sel de platine.

Figure 1 : Courbes de survie globale – Analyse principale stratifiée



*RRI et valeur p ajustés en fonction des facteurs de stratification à la randomisation et du statut EGFR

Remarque : la figure 2 indique le risque de mortalité (analyse univariée) dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib par rapport au groupe placebo, les intervalles de confiance (IC) à 95 % et le nombre de sujets (N) dans chaque sous-groupe. Le trait sur chaque ligne horizontale représente le RRI et la longueur de la ligne, l'intervalle de confiance à 95 %. Un trait à gauche de la ligne verticale

correspond à un RRI < 1,00, ce qui indique une amélioration de la survie avec chlorhydrate d'erlotinib par rapport au placebo dans ce sous-groupe.

On a effectué des analyses univariées sur une série de sous-groupes constitués en fonction des facteurs de stratification afin de déterminer la robustesse des résultats de survie globale. L'effet de chlorhydrate d'erlotinib sur la survie a été similaire dans la plupart des sous-groupes. Il faut noter que le gain en survie associé à chlorhydrate d'erlotinib était comparable entre les patients qui avaient un indice fonctionnel ECOG de 2 ou 3 (RRI = 0,77) et ceux ayant un indice fonctionnel de 0 ou 1 (RRI = 0,73), de même qu'entre les patients qui avaient déjà reçu une chimiothérapie (RRI = 0,76) et ceux qui en avaient reçu au moins deux (RRI = 0,76).

Une analyse exploratoire a également révélé un bénéfice en survie avec chlorhydrate d'erlotinib chez les patients qui n'ont pas obtenu une réponse tumorale objective (selon les critères RECIST), comme en atteste le rapport des risques instantanés de décès de 0,82 parmi les patients dont la réponse maximale était une stabilisation ou une progression de la maladie.

La SSP médiane était de 9,7 semaines dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib (IC à 95 % : 8,4-12,4 semaines) contre 8,0 semaines dans le groupe placebo (IC à 95 % : 7,9-8,1 semaines). Le RRI de progression, ajusté pour tenir compte des facteurs de stratification et du statut EGFR, était de 0,61 (IC à 95 % : 0,51-0,73) ($p < 0,001$). Le taux de SSP à 6 mois était de 24,5 % avec chlorhydrate d'erlotinib et de 9,3 % avec le placebo.

Le taux de réponse objective déterminé par les critères RECIST dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib était de 8,9 % (IC à 95 % : 6,4 %-12,0 %). La durée médiane de réponse était de 34,3 semaines, s'échelonnant entre 9,7 et 57,6+ semaines. Deux réponses (0,9 %, IC à 95 % : 0,1 %-3,4 %) ont été enregistrées dans le groupe placebo. La proportion de patients qui ont affiché une réponse complète, une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie était de 44,0 % dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib et de 27,5 % dans le groupe placebo ($p = 0,004$).

Figure 2 : RRI de mortalité par caractéristique préétablie

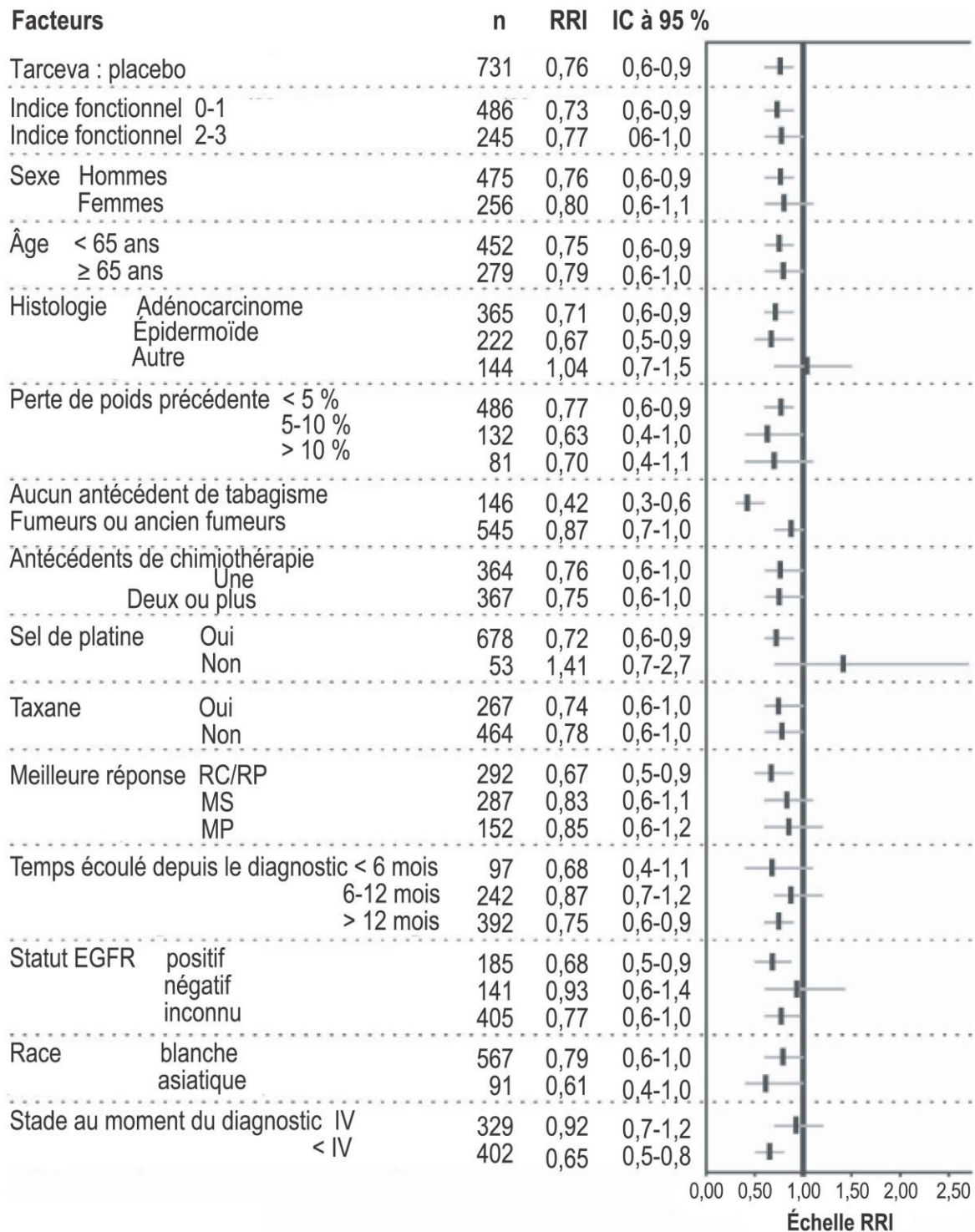


Tableau 5 : Survie, survie sans progression et réponse tumorale (analyse selon l'intention de traiter)

	Chlorhydrate d'erlotinib	Placebo	RRI	IC à 95 %	Valeur <i>p</i>
Médiane de survie	6,7 mois	4,7 mois	0,73*	0,60-0,87	< 0,001
Taux de survie à 1 an	31,2 %	21,5 %			
Médiane de survie sans progression	9,7 semaines	8,0 semaines	0,61	0,51-0,73	< 0,001
Taux de réponse tumorale (RC + RP)	8,9 %	0,9 %			< 0,001
Durée médiane de réponse	34,3 semaines	15,9 semaines			

Corrélation résultats-statut EGFR (déterminé par immunohistochimie)

Dans l'étude BR.21, un statut EGFR positif était défini par la coloration d'au moins 10 % des cellules tumorales (mise en évidence de la protéine EGFR par une technique immunohistochimique). Le statut EGFR de seulement 326 patients (45 %) était connu.

chlorhydrate d'erlotinib a prolongé la survie des patients ayant une tumeur exprimant l'EGFR (n = 185; RRI = 0,68; IC à 95 % : 0,49-0,94; $p = 0,020$; test de Mantel-Haenzel univarié bilatéral, non corrigé pour les comparaisons multiples) et le sous-groupe dont le statut EGFR n'était pas connu (n = 405; RRI = 0,77; IC à 95 % : 0,61-0,98; $p = 0,031$). Le bénéfice en survie n'était pas apparent dans le groupe présentant une tumeur EGFR-négative (N = 141; RRI = 0,93; IC à 95 % : 0,63-1,36; $p = 0,696$). Les figures 3, 4 et 5 illustrent les courbes de survie des trois sous-groupes (EGFR-positif, EGFR inconnu, ECFR-négatif), obtenues par la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 3 : Courbes de survie – Statut EGFR positif – Données actualisées

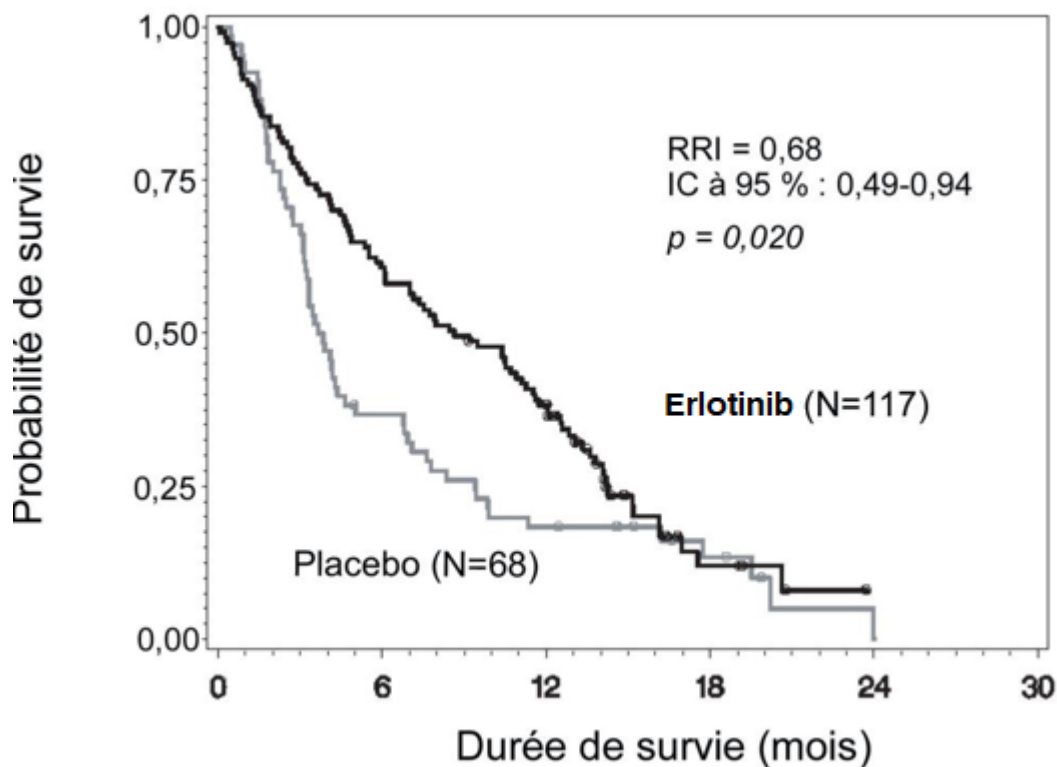


Figure 4 : Courbes de survie – Statut EGFR inconnu – Données actualisées

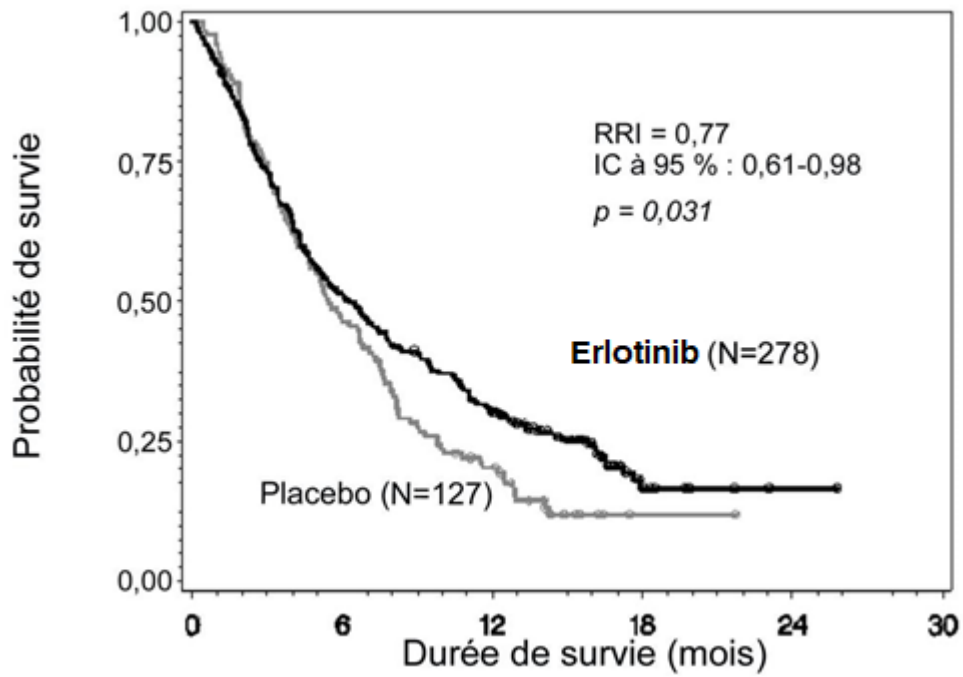
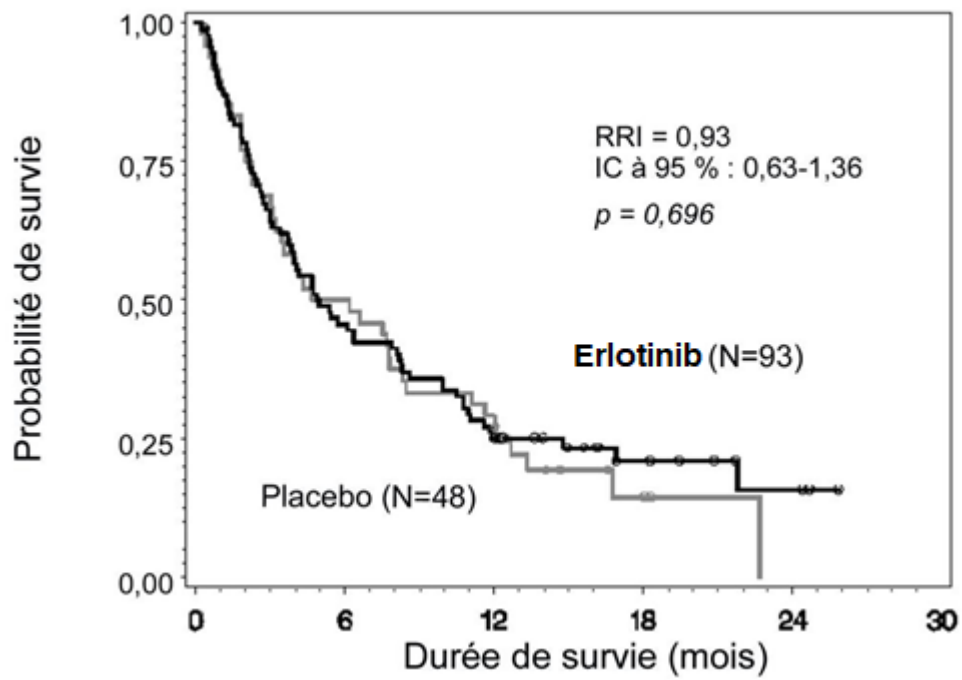


Figure 5 : Courbes de survie – Statut EGFR négatif – Données actualisées



Un organisme de réglementation a exigé la mise à jour des données d'efficacité. Les données de suivi sont présentées aux tableaux 6, 7 et 8. Les données « originales » correspondent aux données obtenues lorsque le statut EGFR de 33 % des sujets de l'étude BR.21 était connu et les données « actualisées » représentent les données obtenues lorsque 45 % des sujets avaient un statut EGFR connu.

Tableau 6 : Étude BR.21 – Survie globale selon le statut EGFR

	Chlorhydrate d'erlotinib		Placebo		RRI	IC à 95 %	Valeur <i>p</i>
	N	Médiane	N	Médiane			
Survie – test de Mantel-Haenzel stratifié (données originales)					0,73	(0,61-0,86)	< 0,001 ^a
Survie – test de Mantel-Haenzel stratifié (données actualisées)					0,74	(0,61-0,89)	0,001 ^a
Survie	N	Médiane	N	Médiane			
Statut EGFR positif (données originales)	78	10,7 mois	49	3,8 mois	0,65	(0,43-0,97)	0,033 ^b
Statut EGFR positif (données actualisées)	117	8,6 mois	68	3,7 mois	0,68	(0,49-0,94)	0,020 ^b
Statut EGFR négatif (données originales)	74	5,2 mois	37	7,5 mois	1,01	(0,65-1,57)	0,958 ^b
Statut EGFR négatif (données actualisées)	93	5,0 mois	48	5,4 mois	0,93	(0,63-1,36)	0,696 ^b
Statut EGFR inconnu (données originales)	336	6,0 mois	157	5,1 mois	0,76	(0,61-0,93)	0,008 ^b
Statut EGFR inconnu (données actualisées)	278	6,3 mois	127	5,5 mois	0,77	(0,61-0,98)	0,031 ^b

^a Test de Mantel-Haenzel stratifié (bilatéral), ajusté en fonction des facteurs de stratification et du statut EGFR

^b Test de Mantel-Haenzel univarié (bilatéral), non corrigé pour les comparaisons multiples

Tableau 7 : Étude BR.21 – Survie sans progression (SSP) selon le statut EGFR

	Chlorhydrate d'erlotinib		Placebo		RRI	IC à 95 %	Valeur <i>p</i>
	N	Médiane	N	Médiane			
SSP – test de Mantel-Haenzel stratifié (données originales)					0,59	(0,50-0,70)	< 0,001 ^a
SSP – test de Mantel-Haenzel stratifié (données actualisées)					0,61	(0,51-0,74)	< 0,001 ^a
SSP	N	Médiane	N	Médiane			
Statut EGFR positif (données originales)	78	16,1 semaines	49	7,9 semaines	0,49	(0,33-0,72)	< 0,001 ^b
Statut EGFR positif (données actualisées)	117	16,0 semaines	68	7,9 semaines	0,49	(0,35-0,68)	< 0,001 ^b
Statut EGFR négatif (données originales)	74	8,1 semaines	37	8,1 semaines	0,91	(0,59-1,39)	0,657 ^b
Statut EGFR négatif (données actualisées)	93	8,1 semaines	48	7,9 semaines	0,80	(0,55-1,16)	0,226 ^b
Statut EGFR inconnu (données originales)	336	9,7 semaines	157	7,9 semaines	0,56	(0,46-0,70)	< 0,001 ^b
Statut EGFR inconnu (données actualisées)	278	9,7 semaines	127	8,0 semaines	0,60	(0,47-0,75)	< 0,001 ^b

^a Test de Mantel-Haenzel stratifié (bilatéral), ajusté en fonction des facteurs de stratification et du statut EGFR

^b Test de Mantel-Haenzel univarié (bilatéral), non corrigé pour les comparaisons multiples

Tableau 8 : Étude BR.21 – Réponse tumorale selon le statut EGFR

	Chlorhydrate d'erlotinib		Placebo		Valeur <i>p</i>
	N	Taux de réponse	N	Taux de réponse	
Réponse tumorale (RC + RP) (1)					
Statut EGFR positif (données originales)	69	11,6 %	39	0,0 %	0,049 ^b
Statut EGFR positif (données actualisées)	106	11,3 %	55	0,0 %	0,009 ^b
Statut EGFR négatif (données originales)	62	3,2 %	33	3,0 %	1,000 ^b
Statut EGFR négatif (données actualisées)	80	3,8 %	44	2,3 %	1,000 ^b
Statut EGFR inconnu (données originales)	296	9,5 %	139	0,7 %	0,001 ^b

^b Test exact de Fisher (bilatéral), non corrigé pour les comparaisons multiples

Une analyse exploratoire a révélé que la positivité EGFR semble être un facteur prédictif de gain en survie parmi le sous-groupe de patients sans antécédents de tabagisme. Le bénéfice en survie était substantiel chez les patients qui n'avaient jamais fumé et dont la tumeur exprimait l'EGFR (N = 26; RRI = 0,28; IC à 95 % : 0,13-0,61).

Des réponses tumorales ont été observées dans les trois sous-groupes stratifiés en fonction du statut EGFR. Le taux de réponse était de 11,3 % chez les sujets ayant une tumeur EGFR-positif, de 9,5 % chez les sujets de statut EGFR inconnu et de 3,8 % chez les sujets ayant une tumeur EGFR-négative. Dans le groupe placebo, les taux respectifs de réponse tumorale étaient de 0, 0,9 et 2,3 %. Il faut noter qu'une évaluation centralisée a été effectuée chez les 330 premiers sujets randomisés de l'étude BR.21 et que les 401 sujets inscrits par la suite ont été évalués uniquement par les investigateurs. Il est donc impossible d'écarter la possibilité d'un biais introduit par l'investigateur.

On a constaté une prolongation de la survie sans progression dans le sous-groupe EGFR-positif (SSP médiane : 16 semaines avec chlorhydrate d'erlotinib, 7,9 semaines avec le placebo; RRI = 0,49; IC à 95 % : 0,35-0,68) et le sous-groupe de statut EGFR inconnu (SSP médiane : 9,7 semaines avec chlorhydrate d'erlotinib, 8,0 semaines avec le placebo; RRI = 0,60; IC à 95 % : 0,47-0,75). Cependant, le bénéfice n'était pas évident lorsque la tumeur n'exprimait pas l'EGFR (SSP médiane : 8,1 semaines avec chlorhydrate d'erlotinib, 7,9 semaines avec le placebo; RRI = 0,80; IC à 95 % : 0,55- 1,16).

Traitement d'entretien

L'efficacité et l'innocuité de chlorhydrate d'erlotinib comme traitement d'entretien de première intention pour le CPNPC ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo (BO18192)⁷. Cette étude regroupait 889 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique et dont l'état n'avait pas évolué (réponse complète, réponse partielle ou stabilisation de la maladie documentées) pendant quatre cycles de chimiothérapie incluant deux agents, dont un à base de sels de platine. Une évaluation de l'étendue tumorale (selon les critères RECIST) devait avoir lieu dans les deux semaines précédant l'instauration du traitement par l'erlotinib ou l'administration du placebo. Les patients ont été randomisés entre le groupe placebo et le groupe chlorhydrate d'erlotinib (un comprimé à 150 mg par jour) dans un rapport de 1:1. Le principal critère d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP) chez la totalité des patients⁶.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la population de l'étude étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Ont été exclus de l'étude les patients qui présentaient un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1, ainsi que les patients présentant des affections hépatiques ou rénales concomitantes notables.

Résultats de l'analyse sur la population selon l'intention de traiter :

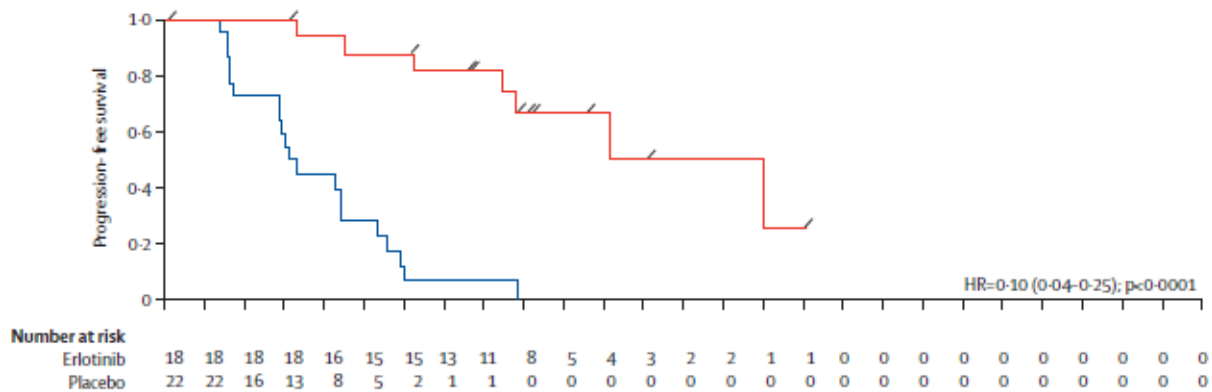
L'analyse principale de la SSP chez la totalité des patients (n = 889) a révélé un RRI de 0,71 (IC à 95 % : 0,62 à 0,82) ($p < 0,0001$) dans le groupe chlorhydrate d'erlotinib par rapport au groupe placebo. La médiane de survie sans progression était de 12,3 semaines avec chlorhydrate d'erlotinib, comparativement à 11,1 semaines avec le placebo.

Dans le cas de la survie globale, critère d'évaluation secondaire, le RRI était de 0,81 (IC à 95 % : 0,70 à 0,95) ($p = 0,0088$). La médiane de survie globale était de 12,0 mois avec chlorhydrate d'erlotinib, comparativement à 11,0 mois avec le placebo.

Cela dit, le bienfait le plus important a été observé dans une analyse exploratoire prédéfinie menée chez des patients porteurs de mutations activatrices de l'EGFR (n = 49). L'analyse a en effet montré un bienfait substantiel concernant la SSP (RRI = 0,10; IC à 95 % : 0,04 à 0,25; $p < 0,0001$), la SSP médiane étant de 13,0 mois dans le groupe placebo et de 44,6 mois dans le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib; le RRI de la survie globale était de 0,83 (IC à 95 % : 0,34 à 2,02).

Soixante-sept pour cent des patients sous placebo du sous-groupe porteur de mutations de l'EGFR ont reçu un traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure avec un ITK de l'EGFR.

Figure 6 : Courbe Kaplan-Meier de survie sans progression chez les patients porteurs de mutations activatrices de l'EGFR



L'étude BO25460 (IUNO) a été menée auprès de 643 patients atteints de CPNPC avancé dont les tumeurs n'étaient pas porteuses de mutation activatrice de l'EGFR (délétion à l'exon 19 ou mutation L858R à l'exon 21) et dont la maladie n'avait pas progressé après quatre cycles de chimiothérapie à base de sels de platine.

L'objectif de l'étude était de comparer la survie globale associée au traitement d'entretien par chlorhydrate d'erlotinib avec celle obtenue avec chlorhydrate d'erlotinib administré lors de la progression de la maladie. L'étude n'a pas satisfait son critère d'évaluation principal. La SG associée à chlorhydrate d'erlotinib en traitement d'entretien n'était pas supérieure à celle obtenue avec chlorhydrate d'erlotinib comme traitement de deuxième intention chez les patients dont la tumeur n'était pas porteuse de mutation activatrice de l'EGFR (RRI = 1,02; IC à 95 % : 0,85 à 1,22; $p = 0,82$). Sur le plan de la SSP, critère d'évaluation secondaire, on n'a montré aucune différence cliniquement pertinente entre chlorhydrate d'erlotinib et le placebo comme traitement d'entretien (RRI = 0,94; IC à 95 % : 0,80 à 1,11; $p = 0,048$).

À partir des données issues de l'étude BO25460 (IUNO), il n'est pas recommandé d'utiliser chlorhydrate d'erlotinib comme traitement d'entretien chez les patients non porteurs de mutation activatrice de l'EGFR.

Traitement de première intention pour les patients présentant des cellules porteuses de mutations de l'EGFR

Paramètres démographiques et plan de l'étude

L'efficacité de chlorhydrate d'erlotinib comme traitement de première intention pour le CPNPC chez des patients présentant des cellules porteuses de mutations de l'EGFR a été mise en évidence dans le cadre d'une étude de phase III randomisée et ouverte (EURTAC). Cette étude regroupait des patients de race blanche atteints d'un CPNPC localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) n'ayant reçu antérieurement ni chimiothérapie ni traitement antitumoral systémique pour leur maladie avancée et présentant des mutations dans la tyrosine kinase de l'EGFR, c'est-à-dire du récepteur du facteur de croissance épidermique (mutations par délétion à l'exon 19 ou mutation ponctuelle L858R à l'exon 21).

Les patients présentant des mutations de l'EGFR confirmées ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit chlorhydrate d'erlotinib à raison de 150 mg par jour jusqu'à une progression, soit un maximum de 4 cycles de bichimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine plus gemcitabine, cisplatine plus docétaxel, carboplatine plus gemcitabine, ou carboplatine plus docétaxel). La randomisation a été stratifiée en fonction de l'indice fonctionnel ECOG (de 0, 1 ou 2) et du type de mutation de l'EGFR (mutations par délétion à l'exon 19 ou mutation ponctuelle L858R à l'exon 21).

Le tableau 9 résume les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de l'étude.

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques et pathologiques (EURTAC)

	Chlorhydrate d'erlotinib (N = 77)	Chimiothérapie (N = 76)
Caractéristiques	N (%)	N (%)
Sexe		
Féminin	52 (68 %)	60 (79 %)
Masculin	25 (32 %)	16 (21 %)
Âge		
< 65 ans	38 (49 %)	39 (51 %)
≥ 65 ans	39 (51 %)	37 (49 %)
Race		
Blanche	77 (100 %)	76 (100 %)
Poids (kg)		
Moyenne	68,40	64,66
Médiane	65,00	62,00
Min-Max	42,0-119,0	49,0-102,0
Tabagisme	n (%)	n (%)

	Chlorhydrate	Chimiothérapie
Caractéristiques	N (%)	(N = 76) N (%)
Fumeur	3 (4 %)	10 (13 %)
Jamais fumé	54 (70 %)	56 (74 %)
Ancien fumeur	20 (26 %)	10 (13 %)
Indice fonctionnel (ECOG)		
0	23 (30 %)	26 (34 %)
1	44 (57 %)	41 (54 %)
2	10 (13 %)	9 (12 %)
Lieu et nature de la mutation		
Délétion à l'exon 19	49 (64 %)	48 (63 %)
Mutation à l'exon 21	28 (36 %)	28 (37 %)
Type histologique		
Carcinome squameux	1 (1 %)	0
Adénocarcinome	73 (95 %)	67 (88 %)
Carcinome à grandes cellules	3 (4 %)	1 (1 %)
Carcinome bronchioalvéolaire	0	2 (3 %)
Autre	0	6 (8 %)
Stade du CPNPC au départ		
N3 non admissible à une radiothérapie thoracique	1 (1 %)	0
Stade IIIb (avec épanchement pleural)	6 (8 %)	5 (7 %)
Stade IV (métastatique)	69 (91 %)	71 (93 %)
Traitements antérieurs pour le CPNPC		
Intervention chirurgicale	15 (19 %)	17 (22 %)
Radiothérapie	19 (25 %)	12 (16 %)
Chimiothérapie antérieure		
Composés de platine	7 (9 %)	2 (3 %)
Antinéoplasiques	5 (7 %)	1 (1 %)
Antimétabolites	2 (3 %)	0
Taxanes	1 (1 %)	0

Résultats

Le critère d'évaluation principal, soit la survie sans progression (SSP), a été mesuré au moment préétabli de l'analyse intermédiaire [n = 153, rapport des risques instantanés (RRI) = 0,42; IC à 95 % : 0,27-0,64; $p < 0,0001$ pour le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib (n = 77) par rapport au groupe sous chimiothérapie (n = 76)] (tableau 10, figure 7). On a observé une diminution de 58 % dans le risque de progression de la maladie ou de décès. Dans les groupes sous chlorhydrate d'erlotinib et sous chimiothérapie, la SSP médiane a été respectivement de 9,4 et 5,2 mois et le taux de réponse objectif, de 54,5 % et de 10,5 %. Lors de l'analyse intermédiaire, la durée médiane du suivi a été de 14,3 mois dans le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib et de 10,7 mois dans le groupe sous chimiothérapie. Une analyse de sensibilité de la SSP a été effectuée en confiant à un tiers la tâche de passer en revue de façon rétrospective les examens

par imagerie : la SSP médiane a été de 10,4 mois dans le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib, comparativement à 5,4 mois dans le groupe sous chimiothérapie (RR = 0,47, IC à 95 % : 0,27-0,78; $p = 0,003$). Le nombre de patients inclus dans l'évaluation de la SSP par l'investigateur était de 129, alors que le comité d'examen indépendant a évalué 107 patients. Le taux de concordance global entre la SSP obtenue par l'investigateur et celle obtenue par le comité indépendant était de 70 %. L'étude était conçue pour mesurer la SSP mais non la survie globale (SG). Les données sur la SG étaient inadéquates (35 %) au moment de l'analyse intermédiaire (RRI = 0,80; IC à 95 % : 0,47 à 1,37, $p = 0,4170$), (taux de mortalité de 35,1 % et de 35,5 % dans les groupes sous chlorhydrate d'erlotinib et sous chimiothérapie, respectivement).

Lors d'une analyse exploratoire de mise à jour, 111 incidents modifiant la SSP avaient été observés et la SSP médiane était de 9,7 mois dans le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib, comparativement à 5,2 mois dans le groupe sous chimiothérapie (RRI 0,37; [IC à 95 % : 0,25 à 0,54]). Les données sur la survie globale étaient encore inadéquates lors de l'analyse exploratoire de mise à jour;

69 patients (40 %) étaient décédés à ce stade (31 dans le groupe sous chimiothérapie et 38 dans le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib). La SG médiane a été de 19,5 mois dans le groupe sous chimiothérapie et de 19,3 mois dans le groupe sous chlorhydrate d'erlotinib (RRI = 1,04, IC à 95 % : 0,65 à 1,68; $p = 0,8702$).

Si l'on tient compte des données sur la survie globale, il est important de retenir le taux élevé de chevauchement dans le groupe sous chimiothérapie (77 %, $n = 67$ patients) et le fait que 76 % des patients du groupe sous chimiothérapie ($n = 66$ patients) ont reçu un inhibiteur de la tyrosine kinase (surtout chlorhydrate d'erlotinib) comme traitement post-progression.

Tableau 10 : Analyse principale (totalité des patients) : Survie / Survie sans progression / Taux de réponse objective chez les patients présentant des mutations de l'EGFR (résultats de l'étude EURTAC)

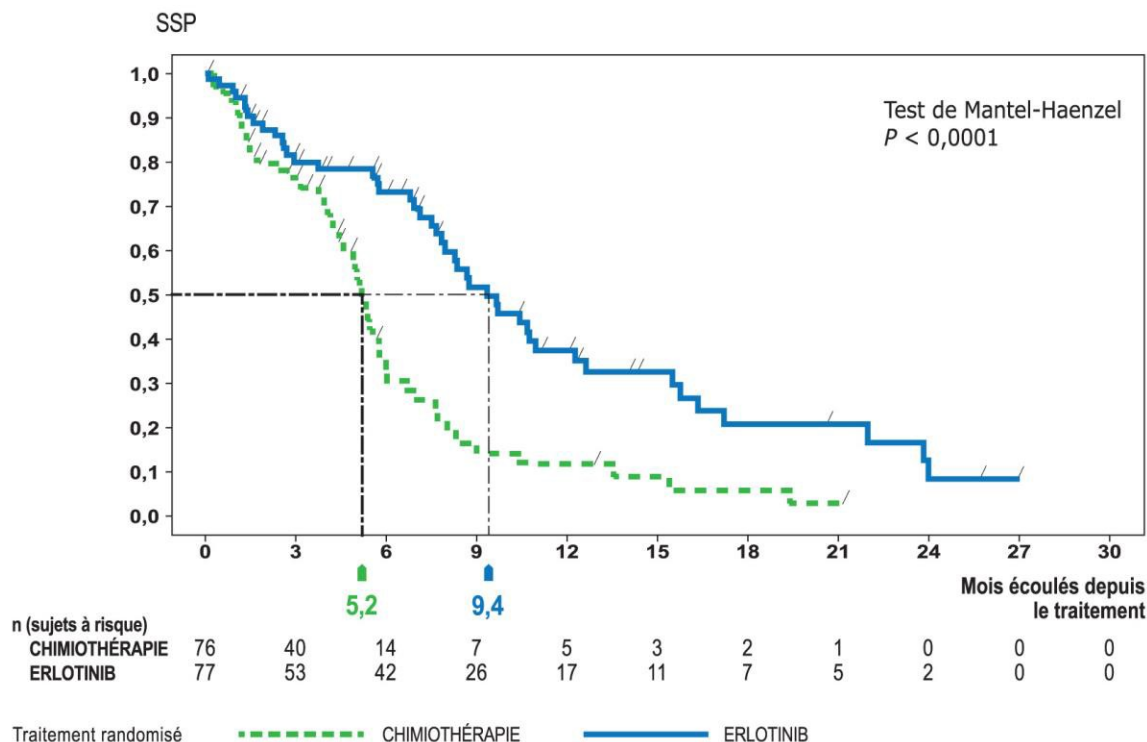
	Chlorhydrate d'erlotinib	Bichimiothérapie à base de sels de platine	Rapport des risques instantanés	IC à 95 %	Valeur p^{**}
Médiane de survie sans progression (évaluée par l'investigateur)	9,4 mois	5,2 mois	0,42	0,27-0,64	<0,0001
Médiane de survie sans progression (évaluée par un comité indépendant)	10,4 mois	5,4 mois	0,47	0,27-0,78	$p = 0,003$
Taux de réponse objective	54,5 %	10,5 %	--	30,2-57,9	<0,0001

Survie globale*	22,9 mois	18,8 mois	0,80	0,47-1,37	$p = 0,4170$
-----------------	-----------	-----------	------	-----------	--------------

* d'après l'analyse intermédiaire (mortalité de 35 %); le suivi de la survie globale se poursuit.

** valeurs p non corrigées pour les analyses multiples

Figure 7 Courbe Kaplan-Meier de survie sans progression (totalité des patients)



Association chlorhydrate d'erlotinib-chimiothérapie dans le CPNPC

Selon les résultats de deux essais cliniques de phase III randomisés, multicentriques et contrôlés par placebo, réalisés chez des patients porteurs d'un CPNPC localement avancé ou métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, l'administration de chlorhydrate d'erlotinib avec une chimiothérapie contenant deux sels de platine n'apporte aucun avantage clinique^{2,3}.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Cette section est sans objet puisque les données issues des études animales sont incluses uniquement lorsque les études effectuées chez l'humain font défaut ou sont insuffisantes. La pharmacologie clinique est présentée sous la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité chronique

Les études de toxicité à long terme chez les mammifères ont mis en valeur l'indice thérapeutique étroit de l'erlotinib. La concentration plasmatique à la dose sans effet indésirable au cours de l'étude de 12 mois chez le chien était de 2,4 µg/mL, ne dépassant que légèrement la concentration thérapeutique chez l'humain. Quand la concentration plasmatique chez le chien beagle a atteint environ le double de la concentration thérapeutique chez l'humain, des effets toxiques intolérables et graves sont survenus, ce qui a forcé l'arrêt de l'étude au jour 12.

Les effets d'une administration prolongée observés chez au moins une espèce animale ou lors d'une étude touchaient notamment la cornée (atrophie, ulcération), la peau (dégénérescence et inflammation folliculaires, érythème et alopecie), les ovaires (atrophie), le foie (nécrose), les reins (nécrose papillaire et dilatation tubulaire) et l'appareil digestif (retard de la vidange gastrique et diarrhée). La numération érythrocytaire, l'hématocrite et l'hémoglobine ont diminué tandis que les réticulocytes ont augmenté. Les leucocytes, principalement les neutrophiles, ont augmenté. On a relevé des hausses des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine reliées au traitement.

Les études *in vitro* sur l'erlotinib indiquant une inhibition des canaux hERG et un effet sur les fibres de Purkinje du lapin n'étaient pas concluantes à cause de la piètre solubilité de l'erlotinib. Des données suggèrent un allongement de l'intervalle QT/QTc chez la chienne avec des taux plasmatiques dans les limites de la gamme thérapeutique chez l'humain.

Études de carcinogénicité

Aucune étude animale au long cours n'a été réalisée en vue d'évaluer le pouvoir cancérogène de chlorhydrate d'erlotinib.

Études de mutagénicité

L'erlotinib n'était ni mutagène ni clastogène au cours d'une série d'études de toxicologie génétique comprenant le test bactérien d'Ames *in vitro*, le dosage *in vitro* de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) / hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HGPRT), le dosage cryogénique *in vitro* des lymphocytes périphériques humains et le dosage *in vivo* des micronoyaux murins.

Bien que les études de génotoxicité soient limitées par la solubilité de l'erlotinib, l'erlotinib n'a pas provoqué de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle épinière de souris mâles et femelles, jusqu'à une concentration de 24 µg/mL.

Fertilité, reproduction et toxicité développementale

Les données issues des études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin indiquent une embryotoxicité après l'administration d'erlotinib à des doses voisines de la dose maximale tolérée ou à des doses qui ont été toxiques pour la mère, mais n'ont révélé aucun signe d'altération de la fécondité, de potentiel tératogène ni d'anomalies du développement physique ou comportemental prénatal et postnatal. Durant ces études, des signes de toxicité maternelle sont survenus chez la rate et la lapine à des taux d'exposition plasmatique semblables à ceux obtenus chez l'humain après l'administration d'une dose de 150 mg d'erlotinib.

RÉFÉRENCES

1. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S *et al.* A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. Groupe des essais cliniques de l'Institut national du cancer du Canada. *N Engl J Med.* 14 juillet 2005;353(2):123-32.
2. Herbst RS, Prager D, Hermann R *et al.* TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5892-9.
3. Gatzemeier U *et al.* Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 20 avril 2007;25(12):1545-52.
4. Papadopolous R, Chasapi V et Bachariou A. Trichomegaly Induced by Erlotinib. *Orbit* 2008;27:329-30.
5. Huang Yi-Sheng, An She-Juan, Chen Zhi-Hong et Wu Yi-Long. Three cases of severe hepatic impairment caused by erlotinib. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2009; 68(3):464-7.
6. Cappuzzo F *et al.* Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet.* Juin 2010;11(6):521-9.
7. Coudert *et al.* Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first line chemotherapy. *Ann Oncol* doi: 10.1093/annonc/mdr125 . 24 mai 2011.4
8. Rosell *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Février 2012; 13(3):239-46.
9. Monographie de produit: TARCEVA® (Comprimés de chlorhydrate d'erlotinib à 25, 100 et 150 mg d'erlotinib par Hoffmann-La Roche Limitée, Canada. Date de révision : le 4 septembre 2018, numéro de contrôle : 216181.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^rNAT-ERLOTINIB (Comprimés de chlorhydrate d'erlotinib)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de NAT-ERLOTINIB pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur NAT-ERLOTINIB. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

NAT-ERLOTINIB vous est prescrit parce que vous êtes atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé et pour l'une des raisons suivantes :

- la chimiothérapie n'a pas aidé à ralentir la progression de la maladie;
- vos cellules cancéreuses présentent de certaines modifications au gène responsable de la production d'une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (aussi appelée EGFR) et la maladie ne s'est pas aggravée après quatre cycles de chimiothérapie de première intention; ou
- vos cellules cancéreuses présentent de certaines modifications au gène EGFR.

Effets de ce médicament

NAT-ERLOTINIB fait partie d'un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique » qu'on utilise pour traiter le cancer. NAT-ERLOTINIB bloque l'activité d'une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique. On sait que cette protéine participe à la croissance et à la propagation des cellules cancéreuses.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas NAT-ERLOTINIB si vous êtes hypersensible (allergique) à l'erlotinib ou à l'un des autres ingrédients de NAT-ERLOTINIB (voir les ingrédients non médicinaux).

Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif de NAT-ERLOTINIB est l'erlotinib (sous forme de chlorhydrate d'erlotinib).

Ingrédients non médicinaux

Noyau du comprimé

Monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, laurylsulfate de sodium et le stéaryl fumarate de sodium.

Enrobage du comprimé

Hypromellose, dioxyde de titane et polyéthylène glycol.

Présentation

- Comprimés
- Chaque comprimé contient 25 mg, 100 mg ou 150 mg de chlorhydrate d'erlotinib.

NAT-ERLOTINIB est un comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, disponible en boîtes de 30 comprimés et cartons de 30 comprimés (3 blisters de 10 comprimés)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La prise de NAT-ERLOTINIB doit uniquement être prescrite et surveillée par un médecin ayant de l'expérience avec les médicaments anticancéreux.

On doit avoir confirmé la présence de mutations de la TK de l'EGFR avant d'instaurer une monothérapie de première intention par NAT-ERLOTINIB.

NAT-ERLOTINIB n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une diminution marquée du fonctionnement du foie.

NAT-ERLOTINIB n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une diminution marquée du fonctionnement des reins.

Les effets secondaires graves signalés pendant un traitement par NAT-ERLOTINIB comprennent :

- dysfonctionnement du foie, y compris des cas mortels;
- perforation gastro-intestinale (un trou dans la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin), y compris des cas mortels.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre NAT-ERLOTINIB si :

- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez des ulcères gastro-intestinaux (saignements de l'estomac ou des intestins) ou une maladie diverticulaire;
- vous avez des cataractes, avez eu une chirurgie de la cataracte ou portez des verres de contact;
- vous avez une maladie pulmonaire;
- vous fumez du tabac;
- vous prévoyez devenir enceinte;
- vous prévoyez allaiter. L'allaitement est déconseillé pendant un traitement par NAT-ERLOTINIB et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose.
- votre médecin vous a dit que vous ne pouviez pas tolérer certains sucres.

Il est recommandé d'éviter toute grossesse pendant votre traitement par NAT-ERLOTINIB. Si vous êtes une femme qui pourrait devenir enceinte, utilisez une méthode de contraception appropriée pendant toute la période de traitement et au moins 2 semaines après la prise du dernier comprimé. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par NAT-ERLOTINIB, veuillez en informer immédiatement votre médecin, qui décidera s'il faut poursuivre le traitement.

Le tabagisme pourrait réduire la concentration de NAT-ERLOTINIB dans le sang.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Signalez à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments sans ordonnance et des produits de santé naturels, car ceux-ci pourraient accélérer ou ralentir la dégradation de NAT-ERLOTINIB. Par exemple :

- Antifongiques (comme le kétoconazole et le flucozanole)
- Inhibiteurs des canaux calciques (comme le diltiazem et le vérapamil)
- Macrolides (comme l'érythromycine et la clarithromycine)
- Fluoroquinolones (comme la ciprofloxacine et la norfloxacine)
- Autres antibiotiques (comme la rifampine)
- Certains antiviraux (comme le ritonavir et l'indinavir)
- Jus de pamplemousse
- Millepertuis
- Anticonvulsivants (comme la carbamazépine et la phénytoïne)
- Anticoagulants (comme la warfarine)
- Médicaments qui réduisent l'acidité dans l'estomac (comme l'oméprazole et la ranitidine)
- Statines (médicaments pour traiter un taux élevé de cholestérol)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

La dose habituelle est de 1 comprimé de 150 mg par jour.

Prenez votre comprimé NAT-ERLOTINIB :

- au moins 1 heure avant de manger, ou
- au moins 2 heures après avoir mangé

Si vous prenez des médicaments qui réduisent les sécrétions d'acide dans l'estomac (comme la ranitidine, à raison de 150 mg deux fois par jour), prenez votre comprimé NAT-ERLOTINIB comme suit :

- 2 heures avant la dose du matin de l'autre médicament, et
- 10 heures après la dose du soir de l'autre médicament

Avalez votre comprimé avec un verre d'eau plate.

Prenez toujours NAT-ERLOTINIB en suivant exactement les directives de votre médecin. Si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament est prescrit à vous, personnellement, et ne doit pas être partagé avec d'autres. Il pourrait en effet leur causer du tort, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris trop de NAT-ERLOTINIB, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une ou plusieurs doses de NAT-ERLOTINIB, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, NAT-ERLOTINIB peut avoir des effets secondaires.

Effets secondaires les plus fréquents (plus de 5 patients sur 10)

- :
- Éruptions cutanées
 - Diarrhée

Si vous avez de la diarrhée, buvez beaucoup d'eau durant la journée pour réduire le risque de déshydratation. Si vous avez de la difficulté à boire un liquide à cause de nausées ou de vomissements graves, appelez immédiatement votre médecin pour qu'on vérifie si vous êtes déshydraté, si votre taux de potassium est faible et si vous présentez une insuffisance rénale.

Effets secondaires très fréquents (plus de 1 patient sur 10) :

Fatigue, perte d'appétit, difficulté à respirer, toux, infection, nausées, vomissements, irritation de la bouche, douleurs à l'estomac, démangeaisons, peau sèche et irritation des yeux.

Effets secondaires fréquents (moins de 1 patient sur 10) :

- Hémorragies de l'estomac ou des intestins
- Anomalies dans les tests sanguins servant à vérifier le fonctionnement du foie
- Maux de tête et étourdissements
- Changements des cheveux et des ongles, y compris des réactions inflammatoires autour des ongles (fréquentes), une quantité excessive de poils corporels et faciaux ayant une répartition masculine (peu fréquente), des changements des cils et des sourcils (peu fréquents) et une fragilité et un décollement des ongles (peu fréquents)
- Petites bosses rouges ou roses, d'acné ou autres, au niveau des follicules pileux

Communiquez avec votre médecin le plus tôt possible si vous présentez l'un des effets secondaires ci-dessus.

Effets secondaires graves mais peu fréquents (moins de 1 patient sur 100) :

- Maladie pulmonaire interstitielle, une forme rare d'irritation pulmonaire et, dans certains cas, mortelle. Si vous présentez des symptômes tels qu'une difficulté soudaine à respirer accompagnée de toux ou de fièvre, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Hémorragie gastro-intestinale ou perforation gastro-intestinale (un trou percé dans la paroi de l'estomac ou des intestins)
- Perforation cornéenne, dont le risque est plus élevé chez les patients ayant eu une chirurgie de la cataracte ou portant des verres de contact
- Réactions cutanées graves (syndrome de

Stevens-Johnson)

Si vous notez l'apparition d'un effet secondaire qui ne figure dans ce feuillet, veuillez en aviser votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Pour les effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
Les plus fréquents (> 5 patients sur 10)	éruptions cutanées		✓
	diarrhée		✓
	perte d'appétit		✓
	difficulté à respirer		✓
	toux		✓
	infection		✓
	vomissements		✓
	nausées		✓
	douleurs à l'estomac		✓
Fréquents (< 1 patient sur 10)	hémorragies de l'estomac ou de l'intestin		✓
	anomalies dans les tests de la fonction hépatique		✓
Peu fréquents (< 1 patient sur 100)	maladie pulmonaire interstitielle (difficulté soudaine à respirer accompagnée de toux ou de fièvre)		✓
	perforation gastro-intestinale (douleur abdominale intense, fièvre, nausées et vomissements)		✓

perforation cornéenne (douleur oculaire, aggravation ou perte de la vue) graves réactions cutanées (éruption, décoloration, ampoules ou douleur)		✓	
---	--	---	--

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par NAT-ERLOTINIB, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver NAT-ERLOTINIB à une température entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte ou carton.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- En visitant la page Déclaration des Effets Indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour les renseignements sur la façon de déclarer en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de NAT-ERLOTINIB, vous pouvez :

- 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 pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada, le site Web du fabricant www.natcopharma.ca, ou en téléphonant le 1-800-296-9329.

Le présent dépliant a été rédigé par Natco Pharma (Canada) Inc., Mississauga, L5N 1P7

Dernière révision: le 15 juillet 2020.