

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **XALKORI**<sup>MD</sup>

Crizotinib

Capsules dosées à 200 et à 250 mg pour la voie orale

Inhibiteur de protéine kinase (L01XE16)

M.C. de Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

M.D. de Pfizer Inc.  
Pfizer Canada SRI, licencié

Date d'autorisation initiale :  
25 avril 2012

Date de révision :  
17 avril 2023

©Pfizer Canada SRI, 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270202

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| 4 Posologie et administration   | 2023-04 |
| 7 Mises en garde et précautions | 2023-04 |

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|  |           |
|--|-----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>        | <b>2</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>      | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS.....</b>  | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants .....  | 4         |
| 1.2 Personnes âgées .....  | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>            | <b>5</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>   | <b>5</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques.....   | 5         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....                          | 5         |
| 4.4 Administration .....   | 9         |
| 4.5 Dose omise.....  | 9         |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>     | <b>9</b>  |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>  | <b>10</b> |
| 7.1 Populations particulières .....  | 17        |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....   | 17        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....   | 17        |
| 7.1.3 Enfants .....  | 17        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....  | 18        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>   | <b>18</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables.....  | 18        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....                | 19        |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ..... | 31        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 8.4       | Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives ..... | 32        |
| 8.5       | Effets indésirables observés après la commercialisation .....   | 35        |
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>   | <b>35</b> |
| 9.2       | Aperçu des interactions médicamenteuses.....  | 35        |
| 9.4       | Interactions médicament-médicament .....  | 35        |
| 9.5       | Interactions médicament-aliment .....   | 40        |
| 9.6       | Interactions médicament-plante médicinale .....   | 40        |
| 9.7       | Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....  | 40        |
| <b>10</b> | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>  | <b>40</b> |
| 10.1      | Mode d'action.....  | 40        |
| 10.2      | Pharmacodynamie .....   | 40        |
| 10.3      | Pharmacocinétique.....  | 41        |
| <b>11</b> | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>   | <b>45</b> |
| <b>12</b> | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>  | <b>45</b> |
|           | <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>  | <b>46</b> |
| <b>13</b> | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>   | <b>46</b> |
| <b>14</b> | <b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>  | <b>46</b> |
| 14.1      | Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....   | 46        |
| 14.2      | Résultats de l'étude .....  | 49        |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>   | <b>60</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>   | <b>60</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>  | <b>62</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

XALKORI (crizotinib) est indiqué :

- en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)-positif;
- chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique ROS1-positif.

L'efficacité de XALKORI chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif a été établie sur la base du taux de réponse objective (TRO) et de la durée de la réponse (DR) observés dans le cadre d'une étude à un seul groupe de traitement menée auprès d'un nombre limité de patients (N = 53), dont 7 patients qui n'avaient jamais reçu de traitement.

La détection des réarrangements d'ALK ou de ROS1 chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique doit être réalisée au moyen d'une épreuve validée dans des laboratoires détenant une expertise reconnue dans la technique employée. Si l'épreuve est mal exécutée, les résultats ne sont pas fiables (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*).

Il n'existe aucune donnée démontrant une prolongation de la survie globale avec XALKORI.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir 7.1.3 Enfants*).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Des 1669 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ayant été traités par XALKORI au cours d'études cliniques, 16 % avaient 65 ans et plus, et 3,7 % avaient 75 ans et plus. Dans l'ensemble, on n'a pas décelé de différence sur le plan de l'innocuité ni de l'efficacité entre ces patients et ceux de moins de 65 ans. Aucun réglage de la dose initiale n'est nécessaire chez les personnes de 65 ans et plus (*voir 7.1.4 Personnes âgées*). En tout, 15 des 53 patients (28 %) atteints d'un CPNPC ROS1-positif ayant pris part à l'étude A8081001 à un seul groupe de traitement avaient 65 ans et plus.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients atteints du syndrome congénital du QT long ou dont l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) demeure égal ou supérieur à 500 ms (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).
- Patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active, le crizotinib, ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- Prolongation de l'intervalle QT et bradycardie (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).
- Hépatotoxicité, y compris des cas mortels (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique; 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).
- Pneumopathie interstitielle (pneumonite), y compris des cas mortels (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).
- Perte de vision pouvant être sévère (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle*).
- XALKORI n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse péritonéale ou une hémodialyse (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale; 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

XALKORI (crizotinib) doit être utilisé uniquement sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant de l'expérience dans l'administration des antinéoplasiques.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

##### Détection de réarrangements d'ALK ou de ROS1

Avant de pouvoir être traités par XALKORI, les patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique doivent obtenir un résultat positif à une épreuve validée de détection des anomalies du gène ALK ou du gène ROS1, selon le cas (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*). Le dépistage du CPNPC localement avancé ou métastatique ALK-positif ou ROS1-positif doit être réalisé dans des laboratoires détenant une expertise reconnue dans la technique employée. Si l'épreuve est mal exécutée, les résultats ne sont pas fiables.

Il faut tenir compte des situations suivantes pour établir le schéma posologique (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique*) :

- Effets toxiques hématologiques ou non hématologiques
- Prolongation de l'intervalle QT
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de XALKORI (crizotinib) est de 250 mg 2 fois par jour par la voie orale, avec ou sans nourriture. Il convient de poursuivre le traitement tant que le patient en retire des bienfaits cliniques.

La dose initiale recommandée de XALKORI en présence d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale  $> 1,5 \times$  limite supérieure de la normale [LSN] mais  $\leq 3 \times$  LSN, quel que soit le taux

d'aspartate aminotransférase [ASAT]) est de 200 mg 2 fois par jour. La dose initiale recommandée en présence d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie totale > 3 × LSN, quel que soit le taux d'ASAT) est de 250 mg 1 fois par jour.

La dose initiale de XALKORI doit être de 250 mg 1 fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [CLcr] < 30 mL/min) ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse.

### **Modification de la dose**

Une réduction de la dose ou une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité.

Chez les patients traités par XALKORI à 250 mg 2 fois par jour par voie orale, il est recommandé de réduire la dose comme suit :

- Première diminution de la dose : XALKORI à 200 mg 2 fois par jour par voie orale.
- Deuxième diminution de la dose : XALKORI à 250 mg 1 fois par jour par voie orale.
- Cesser définitivement le traitement si le patient est incapable de tolérer XALKORI à 250 mg 1 fois par jour par voie orale.

Les lignes directrices relatives à la modification de la dose en cas d'effet toxique hématologique ou non hématologique sont présentées aux tableaux 1 et 2. Pour une modification de la dose chez les patients traités par XALKORI à moins de 250 mg 2 fois par jour, suivre les recommandations des tableaux 1 et 2 en conséquence.

**Tableau 1 – Modification de la dose de XALKORI – Effets toxiques hématologiques<sup>a</sup>**

| <b>Grade selon les critères CTCAE<sup>b</sup></b> | <b>Schéma posologique de XALKORI</b>   |
|---|--|
| Grade 3   | Cesser le traitement jusqu'à ce que l'anomalie soit de grade ≤ 2, puis le reprendre selon le même schéma posologique                   |
| Grade 4   | Cesser le traitement jusqu'à ce que l'anomalie soit de grade ≤ 2, puis le reprendre à la dose inférieure la plus proche <sup>c,d</sup> |

a. À l'exception de la lymphopénie (sauf si elle est associée à des manifestations cliniques, comme une infection opportuniste).

b. Critères *Common Terminology Criteria for Adverse Events* du National Cancer Institute.

c. En cas de récurrence, cesser le traitement jusqu'à ce que l'anomalie soit de grade ≤ 2 ou que la situation soit redevenue normale, puis reprendre le traitement à raison de 250 mg 1 fois par jour par voie orale. Cesser définitivement le traitement en cas de récurrence d'un effet de grade 4.

d. Pour les patients traités par la dose de 250 mg 1 fois par jour ou ceux dont la dose a été réduite à 250 mg 1 fois par jour, mettre fin au traitement durant l'évaluation.

**Tableau 2 – Modification de la dose de XALKORI – Effets toxiques non hématologiques**

| Grade selon les critères CTCAE <sup>a</sup>  | Schéma posologique de XALKORI  |
|--|--|
| Hausse de grade 3 ou 4 de l'ALAT ou de l'ASAT, avec bilirubine totale de grade $\leq 1$  | Cesser le traitement jusqu'à ce que l'anomalie soit de grade $\leq 1$ ou que la situation soit redevenue normale, puis le reprendre à la dose inférieure la plus proche <sup>b,c</sup>   |
| Hausse de grade 2, 3 ou 4 de l'ALAT ou de l'ASAT et de la bilirubine totale (en l'absence de cholostase ou d'hémolyse)   | Cesser définitivement le traitement  |
| Pneumopathie interstitielle/pneumonite, n'importe quel grade <sup>d</sup>  | Cesser définitivement le traitement  |
| Prolongation de l'intervalle QTc de grade 3 ( $\geq 500$ ms)   | Cesser le traitement jusqu'à ce que l'effet toxique soit de grade $< 1$ ( $\leq 470$ ms), puis le reprendre à la dose inférieure la plus proche <sup>b,c</sup>   |
| Prolongation de l'intervalle QTc de grade 4 ( $\geq 500$ ms [ou variation $> 60$ ms par rapport aux valeurs initiales] et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe; ou signes/symptômes d'arythmie grave) | Cesser définitivement le traitement  |
| Bradycardie de grade 2 ou 3 <sup>e</sup> (symptomatique, peut-être sévère et importante sur le plan médical, intervention médicale indiquée)   | <p>Cesser le traitement jusqu'à ce que l'anomalie soit de grade <math>\leq 1</math> ou jusqu'à ce que la fréquence cardiaque soit d'au moins 60 battements/minute</p> <p>Évaluer les médicaments administrés en concomitance reconnus pour causer une bradycardie, ainsi que les antihypertenseurs</p> <p>Si un médicament contribuant à la bradycardie est repéré et que son administration est interrompue ou que la dose est modifiée, reprendre le traitement à la dose précédente dès que l'anomalie revient à un grade <math>\leq 1</math> ou dès que la fréquence cardiaque est d'au moins 60 battements par minute</p> <p>Si aucun médicament contribuant à la bradycardie n'est repéré ou si l'administration de médicaments contribuant à la bradycardie n'est pas interrompue ou modifiée, reprendre le traitement à une dose réduite dès que l'anomalie revient à un grade <math>\leq 1</math> ou dès que la fréquence cardiaque est d'au moins 60 battements/minute</p> |
| Bradycardie de grade 4 <sup>e,f</sup> (conséquences pouvant mettre la vie en danger, intervention urgente indiquée)  | <p>Cesser définitivement le traitement si aucun médicament concomitant contribuant à la bradycardie n'est repéré</p> <p>Si un médicament contribuant à la bradycardie est repéré et que son administration est interrompue ou que la dose est</p>  |

|                            |  |
|----------------------------|--|
|                            | modifiée, reprendre le traitement à la dose de 250 mg, une fois par jour, dès que l'anomalie revient à un grade $\leq 1$ ou dès que la fréquence cardiaque est d'au moins 60 battements par minute et surveiller fréquemment |
| Perte de vision de grade 4 | Mettre fin au traitement durant l'évaluation d'une perte de vision sévère  |

ALAT = alanine aminotransférase; ms = millisecondes

a. Critères *Common Terminology Criteria for Adverse Events* du National Cancer Institute.

b. En cas de récurrence, cesser le traitement jusqu'à ce que l'anomalie soit de grade  $< 1$  ou que la situation soit redevenue normale, puis reprendre le traitement à raison de 250 mg 1 fois par jour par voie orale. Cesser définitivement le traitement en cas de récurrence d'un effet de grade 3 ou 4.

c. Pour les patients traités par la dose de 250 mg 1 fois par jour ou ceux dont la dose a été réduite à 250 mg 1 fois par jour, mettre fin au traitement durant l'évaluation.

d. En l'absence d'évolution du CPNPC, d'autre type de pneumopathie, d'infection ou d'effet des radiations.

e. Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute.

f. Cesser définitivement le traitement pour éviter toute récurrence.

### **Prolongation de l'intervalle QT**

Si l'intervalle QTc est  $\geq 500$  ms (grade 3), il faut reporter l'administration de XALKORI jusqu'à ce qu'il s'abaisse à  $\leq 470$  ms (grade  $\leq 1$ ), puis reprendre le traitement à une dose réduite, soit 200 mg 2 fois par jour. Une interruption définitive du traitement par XALKORI est recommandée si la prolongation du QTc atteint le grade 4 (QTc  $\geq 500$  ms [ou variation  $> 60$  ms par rapport aux valeurs initiales] et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe; ou signes/symptômes d'arythmie grave). Les lectures automatisées de l'intervalle QTc peuvent être imprécises. Il faut envisager de consulter un cardiologue lors des évaluations de l'intervalle QTcF afin de pouvoir prendre des décisions thérapeutiques éclairées. On doit mesurer l'intervalle QTcF à l'ECG avant le début du traitement par XALKORI, puis réaliser périodiquement des ECG pendant le traitement. L'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être maîtrisées avant l'administration de XALKORI. Par la suite, on doit surveiller périodiquement les taux sériques de calcium, de potassium et de magnésium en cours de traitement, particulièrement chez les patients présentant un risque d'anomalie électrolytique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Populations particulières**

#### *Insuffisance hépatique*

Le crizotinib est largement métabolisé dans le foie. Le traitement par XALKORI doit être administré avec prudence aux insuffisants hépatiques. D'après les résultats d'une étude clinique réalisée chez des personnes atteintes d'un cancer au stade avancé et de divers degrés d'insuffisance hépatique selon la classification du National Cancer Institute (NCI), aucun ajustement de la dose initiale de XALKORI n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique légère (taux d'ASAT  $> \text{LSN}$  et bilirubinémie totale  $\leq \text{LSN}$ , ou bilirubinémie totale  $> \text{LSN}$  mais  $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ , quel que soit le taux d'ASAT). La dose initiale recommandée en présence d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale  $> 1,5 \times \text{LSN}$  mais  $\leq 3 \times \text{LSN}$ , quel que soit le taux d'ASAT) est de 200 mg 2 fois par jour. La dose initiale recommandée en présence d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie totale  $> 3 \times \text{LSN}$ , quel que soit le taux d'ASAT) est de 250 mg 1 fois par jour (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique*).



### Insuffisance rénale

La dose initiale de XALKORI doit être réduite de 50 % (250 mg une fois par jour) chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 mL/min) ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse. Il n'est pas recommandé de régler la posologie initiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

On ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse péritonéale ou une hémodialyse (CLcr < 30 mL/min) (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### 4.4 Administration

Les capsules doivent être avalées entières.

#### 4.5 Dose omise

Si le patient saute une dose de XALKORI, il doit la prendre le plus tôt possible après avoir constaté l'oubli. Cependant, il ne doit pas la prendre s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose. Il ne doit pas non plus doubler la dose pour compenser l'oubli.

## 5 SURDOSAGE

Le schéma posologique recommandé pour le traitement par XALKORI, soit 250 mg 2 fois par jour, est la posologie maximale tolérée, d'après une étude de phase I avec réglage posologique menée auprès de patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé. Le traitement du surdosage par XALKORI consiste à soulager les symptômes et en d'autres mesures de soutien. Il n'existe pas d'antidote de XALKORI.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/<br>teneur/composition        | Ingrédients non médicinaux   |
|-----------------------|--|--|
| orale                 | Capsules dosées à 200 mg et à 250 mg de crizotinib | Phosphate dibasique de calcium anhydre, silice colloïdale, capsules en gélatine dure, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique<br><br>L'enveloppe de la capsule de gélatine dure rose opaque contient de la gélatine, du dioxyde de |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | titane et de l'oxyde ferrique rouge. La coiffe blanche opaque de la capsule contient de la gélatine et du dioxyde de titane. L'encre de l'inscription contient de la gomme laque, du propylèneglycol, de l'hydroxyde d'ammonium fort, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde ferrique noir. |
|--|--|--|

**XALKORI (crizotinib) à 250 mg** : capsule en gélatine dure de taille 0 composée d'une coiffe et d'un corps roses opaques portant respectivement la marque « Pfizer » et l'inscription « CRZ 250 ».

**XALKORI (crizotinib) à 200 mg** : capsule en gélatine dure de taille 1 composée d'une coiffe blanche opaque et d'un corps rose opaque portant respectivement la marque « Pfizer » et l'inscription « CRZ 200 ».

XALKORI est offert en flacons de 60 capsules, ainsi qu'en plaquettes alvéolées composées d'aluminium et de PVC contenant 60 capsules (6 plaquettes de 10 [5 × 2] capsules).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

### Cancérogenèse et mutagenèse

Le crizotinib s'est révélé génotoxique dans les études non cliniques (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogenèse, mutagenèse, phototoxicité et toxicologie de la reproduction et tératologie).

On n'a pas étudié le potentiel carcinogène du crizotinib.

### Appareil cardiovasculaire

#### **Bradycardie**

Une bradycardie symptomatique (syncope, étourdissements, hypotension) peut survenir chez les patients traités par XALKORI. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, une bradycardie est survenue chez 13 % de ceux qui étaient traités par XALKORI. Au total, 16 % des patients dont les signes vitaux ont été évalués au moins une fois après le départ présentaient une fréquence cardiaque inférieure à 50 battements par minute. Durant l'étude A8081014, une syncope de grade 3 s'est produite chez 0,6 % des patients sous XALKORI et chez 1,2 % des patients sous chimiothérapie. Au cours de l'étude A8081007, ce type de syncope s'est produit chez 3,5 % des patients sous XALKORI, et aucun cas n'a été signalé chez les patients sous chimiothérapie.

Il peut falloir plusieurs semaines après l'amorce du traitement pour que le médicament provoque un ralentissement de la fréquence cardiaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie et hémodynamique). La prudence est de mise chez les patients qui, au départ, présentent une bradycardie (< 60 battements par minute), ou qui ont des antécédents de syncope ou d'arythmie, la maladie du sinus, un bloc sino-auriculaire ou auriculoventriculaire, une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque. L'emploi du crizotinib en association avec d'autres médicaments bradycardiques (p. ex., les

bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, tels que le vérapamil et le diltiazem, ainsi que la clonidine et la digoxine) est à éviter dans la mesure du possible en raison du risque accru de bradycardie symptomatique. Surveiller régulièrement la fréquence cardiaque et la tension artérielle (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Il faut interrompre définitivement le traitement par XALKORI si celui-ci a entraîné une bradycardie symptomatique qui menace le pronostic vital. Si un médicament concomitant contribue à la bradycardie et que son administration est interrompue, cesser temporairement le traitement par XALKORI jusqu'à la disparition des symptômes de bradycardie ou jusqu'à ce que le patient affiche une fréquence cardiaque d'au moins 60 battements par minute. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une bradycardie asymptomatique. Pour la prise en charge des patients qui présentent une bradycardie symptomatique, *voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire.

### **Prolongation de l'intervalle QT**

Des cas de prolongation de l'intervalle QTc sans arythmie ont été observés (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Électrocardiographie et hémodynamique; 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Une modélisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques a fait ressortir une augmentation de l'intervalle QTcF et une réduction de la fréquence cardiaque liées à la concentration (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Électrocardiographie et hémodynamique; 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Une prolongation de l'intervalle QT (tous grades confondus) a été observée chez 3,7 % des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif qui ont participé aux études. La valeur de l'intervalle QTcF a été de 500 ms ou plus lors d'au moins deux ECG chez 2,1 % des patients qui ont subi au moins un ECG après le départ; par ailleurs, une augmentation maximale du QTcF (par rapport à la valeur initiale) dépassant 60 ms a été observée chez 5,0 % des patients ayant subi un ECG au départ et au moins un autre ECG par la suite. Par conséquent, XALKORI doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents de prolongation de l'intervalle QTc, qui y sont prédisposés, ou qui prennent des médicaments ayant la réputation de prolonger l'intervalle QT. Il faut envisager de surveiller périodiquement les taux d'électrolytes et l'intervalle QTc à l'ECG pendant le traitement par XALKORI. Si l'intervalle QTc est  $\geq 500$  ms (grade 3), il faut reporter l'administration de XALKORI jusqu'à ce qu'il s'abaisse à  $\leq 470$  ms (grade  $\leq 1$ ), puis reprendre le traitement à une dose réduite, soit 200 mg 2 fois par jour. Une interruption définitive du traitement par XALKORI est recommandée si la prolongation du QTc atteint le grade 4 (QTc  $\geq 500$  ms [ou variation  $> 60$  ms par rapport aux valeurs initiales] et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe; ou signes/symptômes d'arythmie grave) (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modification de la dose et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Le risque d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes, est accru en cas de prolongation de l'intervalle QTc. Les torsades de pointes sont une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe. Généralement, le risque de torsades de pointes augmente avec l'ampleur de la prolongation de QTc qu'entraîne le médicament. Une torsade de pointes peut être asymptomatique ou encore, le sujet peut avoir des étourdissements ou des palpitations, faire une syncope ou des convulsions. Des torsades de pointes soutenues peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire pour aboutir à la mort subite par arrêt cardiaque. Le traitement par XALKORI n'est pas recommandé chez les patients atteints du syndrome congénital du QT long ou qui prennent des médicaments ayant la réputation de prolonger

l'intervalle QT (*voir* 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit maîtriser l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie avant d'amorcer un traitement par XALKORI.

Il faut être particulièrement vigilant lorsqu'on administre XALKORI à des patients dont le risque de torsades de pointes est plus élevé que la normale sous l'effet de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc.

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter : le fait d'être une femme, l'âge avancé ( $\geq 65$  ans); un intervalle QT/QTc déjà plus long que la normale; la présence de variantes génétiques ayant un effet sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, particulièrement le phénotype du syndrome du QT long congénital; les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; les cardiopathies; les antécédents d'arythmie; les déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie); la bradycardie; les accidents neurologiques aigus (p. ex., hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); les carences alimentaires; le diabète; et les atteintes du système nerveux autonome.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc doivent informer les patients de la nature des variations électrocardiographiques que ces médicaments peuvent causer et de leurs conséquences, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des mesures de prise en charge du risque et de toute autre considération pertinente concernant l'utilisation du médicament.

Le crizotinib est un antagoniste fonctionnel des courants sodiques, potassiques et calciques.

### **Accidents thrombotiques**

Une thrombose veineuse profonde a été observée chez 4,2 % des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif ayant pris part aux essais cliniques. Deux patients (< 1 %) ont subi des effets indésirables de grade 5 liés au traitement, soit une coagulation intravasculaire disséminée chez l'un, et une thrombose veineuse profonde chez l'autre (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES). XALKORI doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque accru d'accident thrombotique. XALKORI n'a pas fait l'objet d'études chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde, une angine sévère/instable, un pontage coronarien ou le pontage d'une artère périphérique, une insuffisance cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, y compris un accident ischémique transitoire, au cours des 3 derniers mois précédant le traitement.

### **Dysfonction cardiaque**

Des cas d'insuffisance cardiaque sévère, potentiellement mortelle ou fatale ont été signalés parmi les effets indésirables durant les études cliniques ayant porté sur XALKORI et durant la pharmacovigilance. Il faut surveiller les patients recevant un traitement par XALKORI, qu'ils aient un trouble cardiaque préexistant ou non, afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, tel qu'un œdème, une dyspnée, un gain de poids rapide attribuable à une rétention liquidienne et une douleur thoracique. Par ailleurs, la prise de XALKORI a été associée à des cas d'œdème et de dyspnée dans les essais cliniques (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Une réduction de la dose, l'interruption du traitement ou l'abandon de celui-ci sont autant de solutions appropriées envisageables en cas d'apparition de tels symptômes. Il convient d'envisager le recours aux techniques d'imagerie cardiaque pour surveiller la fonction cardiaque pendant le traitement par XALKORI.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des troubles de la vision, les plus fréquents étant une déficience visuelle, une photopsie, une vision brouillée et des corps flottants dans le vitré, ont été observés chez 63 % des participants aux essais cliniques atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif. Les patients qui présentent de tels troubles doivent être vigilants lorsqu'ils conduisent ou qu'ils utilisent une machine.

## **Appareil digestif**

Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents au cours des essais cliniques sur le CPNPC étaient les nausées (57 %), la diarrhée (54 %), les vomissements (51 %) et la constipation (43 %) (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES). La plupart des effets étaient d'intensité légère à modérée. La médiane du temps écoulé avant l'apparition des nausées et des vomissements était de 3 jours, et la fréquence de ces effets a diminué après 3 semaines de traitement. Leur prise en charge s'est faite au moyen de l'interruption du traitement en cours, de la réduction de la dose ou de l'application d'un traitement médical standard. Les mesures de soutien peuvent comprendre l'utilisation d'antiémétiques. Pendant les essais cliniques, les antiémétiques les plus souvent utilisés étaient l'ondansétron et la prochlorpérazine. Les laps de temps médians écoulés avant l'apparition des épisodes de diarrhée et de constipation étaient de 13 et de 17 jours, respectivement. Les mesures de soutien en cas de diarrhée et de constipation peuvent comprendre l'utilisation d'antidiarrhéiques ou de laxatifs courants, respectivement.

## **Système sanguin et lymphatique**

### **Neutropénie et leucopénie**

Durant les études cliniques sur le crizotinib, des épisodes de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été signalés très fréquemment (12 %) chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, et des épisodes de leucopénie de grade 3 ou 4 ont été rapportés fréquemment (3 %; *voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Moins de 0,5 % des participants aux études cliniques sur le crizotinib ont eu des épisodes de neutropénie fébrile. Il est recommandé d'exercer une surveillance de l'hémogramme, y compris de la formule leucocytaire, en fonction des besoins cliniques et de répéter les hémogrammes plus souvent si des anomalies de grade 3 ou 4 sont observées, ou en cas de fièvre ou d'infection (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

### **Insuffisance hépatique**

Le traitement par XALKORI doit être administré avec prudence aux insuffisants hépatiques. D'après une étude clinique, aucun ajustement de la dose initiale de XALKORI n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique légère (taux d'ASAT > LSN et bilirubinémie totale  $\leq$  LSN, ou bilirubinémie totale > LSN mais  $\leq 1,5 \times$  LSN, quel que soit le taux d'ASAT). La dose initiale recommandée en présence d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale >  $1,5 \times$  LSN mais  $\leq 3 \times$  LSN, quel que soit le taux d'ASAT) est de 200 mg 2 fois par jour. La dose initiale recommandée en présence d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie totale >  $3 \times$  LSN, quel que soit le taux d'ASAT) est de 250 mg 1 fois par jour (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique).

Dans les essais cliniques menés auprès des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, 2 des 1722 patients (0,1 %) traités par XALKORI ont présenté une hépatotoxicité mortelle causée par le médicament, y compris l'insuffisance hépatique. Des cas d'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'ASAT à au moins 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et

d'augmentation concomitante du taux de bilirubine totale à au moins 2 fois la LSN, sans élévation significative du taux de phosphatases alcalines (loi de Hy), ont été observés chez 8 patients (< 1 %) traités par XALKORI au cours des essais cliniques. Des hausses des taux d'ALAT ou d'ASAT de grade 3 et 4 ont été observées chez 11 % et 6 % des patients, respectivement. Dix-sept patients (1 %) ont dû abandonner le traitement de façon permanente en raison de l'élévation du taux des transaminases. Les élévations du taux des transaminases sont généralement survenues au cours des 2 premiers mois de traitement par XALKORI.

Il faut vérifier la fonction hépatique, y compris les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale, toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois du traitement, puis une fois par mois et au besoin, selon le tableau clinique, et refaire les épreuves plus fréquemment en présence d'une élévation de grade 2, 3 ou 4 du taux des transaminases (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

#### **Surveillance de la fonction rénale**

Il faut doser la créatinine au début du traitement par XALKORI, puis de façon périodique pendant le traitement.

Une surveillance périodique par des tests d'imagerie et des analyses d'urine doit être envisagée en cas d'apparition de kystes rénaux.

#### **Surveillance de la fonction hépatique**

Des épreuves de la fonction hépatique, y compris la mesure du taux d'ALAT et de la bilirubine totale, doivent être réalisées avant le début du traitement par XALKORI et toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois du traitement, puis répétées une fois par mois et au besoin, selon le tableau clinique; on doit refaire les épreuves plus fréquemment en cas de hausse de grades 2, 3 ou 4. En présence d'une élévation du taux des transaminases, consulter la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.

#### **Surveillance de l'innocuité cardiaque**

On doit surveiller la fréquence cardiaque et la tension artérielle des patients traités par XALKORI. Il convient de réaliser des évaluations électrocardiographiques avant le début du traitement par XALKORI, puis de les répéter périodiquement pendant la durée du traitement, afin de déceler toute diminution de la fréquence cardiaque ou prolongation de l'intervalle QTc (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie et hémodynamique; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). Il faut envisager de consulter un cardiologue lors des évaluations de l'intervalle QT afin de pouvoir prendre des décisions thérapeutiques éclairées.

Il faut doser les électrolytes (calcium, potassium et magnésium) au début du traitement par XALKORI, puis de façon périodique pendant le traitement, particulièrement chez les patients présentant un risque d'anomalie électrolytique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). L'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être maîtrisées avant l'administration de XALKORI.

#### **Surveillance des paramètres hématologiques**

Il est recommandé d'exercer une surveillance de l'hémogramme, y compris de la formule leucocytaire, en fonction des besoins cliniques et de répéter les hémogrammes plus souvent si des anomalies de

grade 3 ou 4 sont observées, ou en cas de fièvre ou d'infection (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Systeme nerveux**

Une neuropathie, toutes origines confondues (sensorielle ou motrice; *voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES) généralement de grade 1 ou 2, a été observée chez 25 % des patients traités par XALKORI. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une neuropathie était de 91 jours. Les modes de prises en charge efficaces étaient l'interruption de la prise du médicament, accompagné ou non d'une réduction de la dose. Des étourdissements (25 %) et une dysgueusie (21 %), généralement de grade 1, ont aussi été signalés souvent dans ces études.

Une hémorragie cérébrale a été signalée chez 7 des 1722 patients (0,4 %) atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif. Trois (3) cas ont été mortels. Une hémorragie du système nerveux central est aussi survenue chez 2 enfants prenant du crizotinib dans le cadre d'un essai de phase I/II mené auprès d'une population pédiatrique, qui avaient déjà été traités pour une tumeur intracrânienne primitive (indication non approuvée), causant la mort de l'un d'eux.

### **Fonction visuelle**

#### **Troubles de la vision**

Des troubles de la vision, les plus fréquents étant une déficience visuelle, une photopsie, une vision brouillée et des corps flottants dans le vitré, ont été observés chez 63 % des patients traités par XALKORI dans le cadre d'études cliniques portant sur le CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif. En tout, 1084 patients ont été aux prises avec des troubles de la vision, et dans 95 % des cas, ces effets indésirables d'ordre visuel étaient de grade 1. Chez 5 patients (0,3 %), l'effet indésirable visuel était de grade 3, et chez 1 patient (0,1 %), il était de grade 4. Il a fallu interrompre le traitement en raison d'un trouble de la vision chez 7 patients (0,4 %) et réduire la dose chez 2 patients (0,1 %). Il n'y a eu aucun cas d'abandon définitif du traitement motivé par des troubles de la vision chez les 1722 patients traités par le crizotinib.

Dans les études A8081007 et A8081014, la fréquence des troubles visuels était plus élevée chez les patients qui ont reçu XALKORI que chez ceux qui ont reçu une chimiothérapie, d'après les réponses au questionnaire VSAQ-ALK d'évaluation des symptômes visuels. En général, ces troubles de la vision sont apparus au cours de la première semaine de traitement. La majorité des patients des groupes XALKORI des études A8081007 et A8081014 (> 50 %) ont signalé des troubles visuels dont la fréquence variait entre 4 et 7 jours par semaine, qui pouvaient durer jusqu'à 1 minute et qui n'avaient que de légères répercussions, voire aucune répercussion (scores de 0 à 3 sur 10), sur leurs activités quotidiennes, selon les réponses au questionnaire VSAQ-ALK.

Il faut envisager une évaluation ophtalmologique si un trouble de la vision persiste ou s'aggrave. Les patients qui présentent un trouble de la vision doivent être vigilants lorsqu'ils conduisent ou qu'ils utilisent une machine (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

#### **Perte de vision sévère**

Dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, l'incidence de la perte de vision de grade 4 s'est établie à 0,2 % (4/1722). Il a été signalé que l'atrophie optique et un trouble du nerf optique pourraient être à l'origine de la perte de vision.

Mettre fin au traitement par XALKORI en présence d'une perte de vision sévère récente (valeur optimale de l'acuité visuelle corrigée inférieure à 20/200 pour un œil ou les deux yeux). Procéder à une évaluation ophtalmologique comprenant la détermination de la valeur optimale de l'acuité visuelle corrigée, des photographies de la rétine, la mesure du champ visuel, la tomographie par cohérence optique (OCT) et toute autre épreuve jugée nécessaire en pareil cas. On ne dispose pas de données suffisantes pour caractériser les risques que comporte la reprise du traitement par XALKORI en cas de perte de vision sévère; la décision doit donc être prise en regard des bienfaits possibles pour le patient.

### **Fonction rénale**

#### **Insuffisance rénale**

D'après les résultats d'une étude de pharmacocinétique, la dose initiale de XALKORI doit être réduite de 50 % (250 mg une fois par jour) chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 mL/min) ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse. Il n'est pas recommandé de régler la posologie initiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr : 60 à 89 mL/min) ou modérée (CLcr : 30 à 59 mL/min) (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

On ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse péritonéale ou une hémodialyse (CLcr < 30 mL/min) (*voir* 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Des kystes rénaux, le plus souvent complexes, ont été signalés chez 3 % des patients traités par XALKORI dans le cadre des études cliniques sur le CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif. Les résultats de leurs analyses d'urine ne montraient pas d'anomalies cliniquement pertinentes, et les patients ne présentaient pas d'insuffisance rénale, mais un envahissement local au-delà du rein a été observé chez certains patients. L'importance de cette observation n'a pas été établie (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES). La présence de kystes rénaux a été associée à un arrêt définitif du traitement chez 3 patients (0,2 %). Une surveillance périodique par des tests d'imagerie et des analyses d'urine doit être envisagée en cas d'apparition de kystes rénaux.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Fertilité**

Selon les résultats obtenus relativement aux organes reproducteurs dans les études de toxicologie, le traitement par le crizotinib pourrait altérer la fécondité masculine et féminine (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

- **Risque tératogène**

XALKORI peut nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte. Le crizotinib s'est révélé fœtotoxique mais pas tératogène chez les rates et les lapines gravides (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE; Carcinogénèse, mutagenèse, phototoxicité, toxicologie de la reproduction et tératologie).

### **Appareil respiratoire**

#### **Pneumopathie interstitielle/pneumonite**

Une pneumopathie interstitielle/pneumonite sévère, menaçant le pronostic vital ou mortelle peut



survenir chez les patients traités par XALKORI. Dans les essais cliniques sur le CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, 2,9 % des patients sous XALKORI ont été atteints d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite tous grades confondus, 1,1 % a été atteint d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite de grade 3 ou 4 et 8 (0,5 %) ont été atteints d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite mortelle. Ces cas ont généralement été observés dans les 3 mois suivant le début du traitement. Il convient de surveiller l'apparition de symptômes pulmonaires évoquant une pneumopathie interstitielle/pneumonite. Le cas échéant, il faut écarter les autres causes possibles et interrompre le traitement par XALKORI tant que cette question n'a pas été élucidée. Les patients qui obtiennent un diagnostic de pneumopathie interstitielle/pneumonite liée au traitement doivent cesser définitivement de prendre XALKORI (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modifications de la dose et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée de XALKORI n'a été menée auprès des femmes enceintes. XALKORI peut nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte. Le crizotinib s'est révélé fœtotoxique mais pas tératogène chez les rates et les lapines gravides (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE; Carcinogénèse, mutagenèse, phototoxicité, toxicologie de la reproduction et tératologie).

Par conséquent, il faut avertir les femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes durant un traitement par XALKORI. Une méthode de contraception convenable doit être utilisée pendant le traitement et au moins 90 jours après la fin du traitement.

Si le médicament est administré durant la grossesse ou que la patiente, ou la partenaire du patient, devient enceinte durant un traitement par ce médicament, il faut la prévenir des dangers possibles pour le fœtus et de la possibilité d'un avortement spontané.

### **Hommes**

Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception convenable pendant toute la durée du traitement et au moins 90 jours après la fin du traitement. Si la partenaire du patient devient enceinte durant le traitement par XALKORI, il faut prévenir le patient et sa partenaire des dangers possibles pour le fœtus et de la possibilité d'un avortement spontané.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée de XALKORI n'a été menée auprès des femmes qui allaitent. On ignore si le crizotinib ou ses métabolites passent dans le lait maternel chez l'humain. Comme un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel chez l'humain et comme l'exposition au crizotinib pourrait nuire au nourrisson allaité, il faut choisir entre l'allaitement et l'administration de XALKORI, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme,

l'innocuité et l'efficacité de XALKORI n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

On dispose de peu de données sur l'utilisation de XALKORI chez l'enfant. L'emploi de XALKORI a été évalué auprès de 64 enfants et adolescents (âge min.-max. : 2,6-22 ans) atteints d'une tumeur solide ou d'un LAGC avancés récidivants/réfractaires dans le cadre d'une étude de phase I/II visant à examiner la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la marge d'innocuité/tolérabilité et l'activité antitumorale de cet agent. L'efficacité de XALKORI n'a pas été établie au sein de cette population pédiatrique. Durant cette étude, une hémorragie du système nerveux central a été signalée chez 2 enfants qui avaient déjà été traités pour une tumeur intracrânienne primitive (indication non approuvée), causant la mort de l'un d'eux.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Des 171 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ayant été traités par XALKORI lors de l'étude A8081014, 22 (13 %) avaient 65 ans ou plus, et 26 des 109 patients (24 %) qui sont passés du groupe chimiothérapie au groupe XALKORI avaient 65 ans ou plus. Dans l'étude A8081007, 27 des 172 patients (16 %) atteints d'un CPNPC ALK-positif ayant été traités par XALKORI avaient 65 ans et plus. Dans les études A8081001 et A8081005, 22 des 154 patients (14 %) et 173 des 1063 patients (16 %), respectivement, avaient 65 ans ou plus. La fréquence d'effets indésirables était généralement comparable chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ayant été traités par XALKORI, qu'ils aient moins de 65 ans ou qu'ils soient plus âgés (mais il y avait peu de patients de plus de 65 ans), sauf pour ce qui est de l'œdème et de la constipation, qui ont été plus fréquents chez les patients de 65 ans et plus dans l'étude A8081014. Sur les 53 patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif ayant pris part à l'étude A8081001 à un seul groupe de traitement, 15 patients (28 %) avaient 65 ans et plus. En général, les fréquences des effets indésirables observés chez les patients traités par XALKORI âgés de moins de 65 ans et chez ceux âgés de 65 ans et plus étaient comparables, exception faite des cas de dysgueusie et de nausées liés au traitement, qui ont été plus fréquents chez les patients de 65 ans et plus. Dans l'ensemble, on n'a pas décelé de différence sur le plan de l'innocuité ni de l'efficacité entre ces patients et ceux de moins de 65 ans. Aucun réglage de la dose initiale n'est nécessaire chez les personnes de 65 ans et plus.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les données présentées ci-dessous portent sur 1669 patients atteints de CPNPC avancé ALK-positif ayant été exposés à XALKORI au cours d'études de phase III à répartition aléatoire (A8081007 et A8181014) ou d'essais à un seul groupe de traitement (A8081001 et A8081005) et sur 53 patients atteints d'un CPNPC avancé ROS1-positif ayant participé à l'étude 1001 à un seul groupe de traitement, soit sur 1722 patients en tout. Les patients ont reçu ce médicament par voie orale à une dose initiale de 250 mg, 2 fois par jour, de façon continue.

Les effets indésirables les plus graves du médicament chez les 1722 patients atteints de CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif sont l'hépatotoxicité, la pneumopathie interstitielle/pneumonite et la prolongation de l'intervalle QT (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les effets indésirables de toutes causes les plus fréquents (≥ 10 %) chez les patients traités par XALKORI étaient : troubles de la vision, nausées, diarrhée, vomissements, œdème, constipation, élévation du taux des transaminases, fatigue, diminution de l'appétit, infection des voies respiratoires supérieures, étourdissements,

neuropathie, toux, dyspnée, neutropénie, dysgueusie, douleur abdominale, céphalées, pyrexie, douleur thoracique, dorsalgie, anémie, leucopénie, stomatite, asthénie, éruption cutanée, bradycardie, insomnie, douleur dans les extrémités, progression de la maladie et arthralgie.

Une bradycardie toutes causes confondues apparue en cours de traitement a été observée chez 219 des 1722 patients (13 %) traités par XALKORI dans le cadre des études cliniques portant sur le CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif. La majorité de ces cas était de grade 1 ou 2. Au total, 259 des 1666 patients (16 %) dont les signes vitaux ont été évalués au moins une fois après le départ présentaient une fréquence cardiaque < 50 battements par minute.

Dans l'ensemble des essais cliniques qui ont été menés sur XALKORI, à peu près 2100 patients ont reçu ce médicament à une dose initiale de 250 mg 2 fois par jour, pour traiter différents types de cancers, dont le plus fréquent était le CPNPC. Le tableau d'innocuité observé chez ces patients concorde avec celui qu'on a observé chez les 1722 patients atteints de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

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

### **CPNPC métastatique ALK-positif n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement – Étude A8081014**

Les données du tableau 4 ont été recueillies auprès de 343 patients atteints d'un CPNPC métastatique ALK-positif qui n'avaient jamais fait l'objet d'un traitement général pour leur cancer avancé et qui ont été recrutés pour une étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire et avec comparaison à un traitement actif (étude A8081014).

La population prise en compte dans l'analyse de l'innocuité de l'étude A8081014 comprenait 171 patients ayant reçu XALKORI et 169 patients ayant reçu une chimiothérapie (91 sous pemetrexed-cisplatine et 78 sous pemetrexed-carboplatine).

La durée médiane du traitement à l'étude était de 10,9 mois chez les patients recevant XALKORI et de 4,1 mois chez les patients recevant une chimiothérapie (le nombre de cycles ne devait pas dépasser 6). La durée médiane du traitement était de 5,2 mois chez les patients qui ont reçu XALKORI après avoir été soumis à la chimiothérapie. Chez les 343 patients qui, après répartition aléatoire, ont reçu le traitement à l'étude (340 en ont reçu au moins 1 dose), l'âge médian était de 53 ans; 87 % des patients du groupe XALKORI et 81 % des patients du groupe chimiothérapie avaient moins de 65 ans. Au total, 61 % des patients sous XALKORI et 63 % des patients sous chimiothérapie étaient des femmes. La proportion d'Asiatiques dans la population à l'étude était de 45 % dans le groupe XALKORI et de 47 % dans le groupe chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ), toutes causes confondues, chez les patients du groupe XALKORI étaient les suivants : troubles de la vision, diarrhée, nausées, œdème, vomissements, constipation, élévation du taux des transaminases, diminution de l'appétit, fatigue, dysgueusie, neutropénie, neuropathie, étourdissements, bradycardie, dyspepsie et éruption cutanée.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, chez les patients du groupe XALKORI étaient les suivants : élévation du taux des transaminases, neutropénie, fatigue, diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements, constipation, nausées, prolongation de l'intervalle QT à l'ECG, leucopénie, neuropathie et bradycardie.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 58 patients (33,9 %) du groupe XALKORI et 47 patients (27,8 %) du groupe chimiothérapie. Les effets indésirables graves signalés le plus souvent chez les patients traités par XALKORI étaient la dyspnée (4,1 %) et l'embolie pulmonaire (2,9 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 2,3 % des patients sous XALKORI; il s'agissait de choc septique, d'insuffisance respiratoire aiguë et d'acidocétose diabétique.

Il a fallu réduire la posologie à cause d'effets indésirables chez 11 patients (6,4 %) traités par XALKORI, et les effets le plus souvent en cause étaient les nausées (1,8 %) et l'élévation du taux des transaminases (1,8 %).

Il a fallu cesser d'administrer temporairement ou définitivement le médicament chez 44,3 % des patients. Les effets indésirables le plus souvent en cause dans ces cas étaient les suivants : neutropénie (8,2 %), hausse du taux d'alanine aminotransférase (6,0 %), vomissements (4,8 %), nausées (4,1 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (3,8 %), pneumonie (3,2 %), dyspnée (2,6 %), diminution de la numération des neutrophiles (2,5 %), fatigue (2,1 %), leucopénie (1,7 %), œdème périphérique (1,7 %), diarrhée (1,4 %), pyrexie (1,3 %), diminution de l'appétit (1,1 %) et douleur abdominale haute (1,0 %).

Au cours de cette étude, 4,1 % des patients ont mis définitivement fin au traitement par XALKORI à cause de l'évolution de la maladie, et 8,2 %, à cause d'un effet indésirable. Les effets indésirables qui ont entraîné le plus souvent l'interruption permanente du traitement par XALKORI étaient l'élévation du taux des transaminases (1,2 %), l'hépatotoxicité (1,2 %) et la pneumopathie interstitielle (1,2 %).

Le tableau 4 résume les effets indésirables courants survenus chez les patients ayant reçu XALKORI et ceux ayant reçu la chimiothérapie dans le cadre de l'étude A8081014.

**Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif n'ayant jamais été traités auparavant et ayant reçu du crizotinib ou une chimiothérapie lors de l'étude A8081014 de phase III à répartition aléatoire\***

| Effet indésirable                        | Crizotinib<br>(N = 171)  |                    | Chimiothérapie<br>(N = 169) |                    |
|--|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
|  | Tous les grades<br>n (%) | Grade 3/4<br>n (%) | Tous les grades<br>n (%)    | Grade 3/4<br>n (%) |
| <b>Troubles sanguins et lymphatiques</b> |                          |                    |                             |                    |
| Neutropénie <sup>a</sup>                 | 36 (21)                  | 19 (11)            | 51 (30)                     | 26 (15)            |
| Leucopénie <sup>b</sup>                  | 12 (7)                   | 3 (2)              | 26 (15)                     | 9 (5)              |
| <b>Troubles cardiaques</b>               |                          |                    |                             |                    |
| Bradycardie <sup>c</sup>                 | 23 (14)                  | 2 (1)              | 1 (< 1)                     | 0 (0)              |

| Effet indésirable   | Crizotinib<br>(N = 171)  |  | Chimiothérapie<br>(N = 169)                                |  |
|---|--|--|--|--|
|   | Tous les grades<br>n (%)                                       | Grade 3/4<br>n (%)                                 | Tous les grades<br>n (%)                                   | Grade 3/4<br>n (%)                                   |
| Prolongation de l'intervalle QT à l'ECG<br>Syncope  | 10 (6)<br>1 (< 1)  | 4 (2)<br>1 (< 1)                                   | 3 (2)<br>2 (1)   | 0 (0)<br>2 (1)                                       |
| <b>Troubles oculaires</b><br>Troubles de la vision <sup>d</sup>   | 122 (71)   | 1 (< 1)  | 16 (10)  | 0 (0)  |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b><br>Œsophagite <sup>e</sup><br>Vomissements<br>Diarrhée<br>Nausées<br>Constipation<br>Dyspepsie                   | 10 (6)<br>78 (46)<br>105 (61)<br>95 (56)<br>74 (43)<br>23 (14) | 3 (2)<br>3 (2)<br>4 (2)<br>2 (1)<br>3 (2)<br>0 (0) | 1 (1)<br>60 (36)<br>22 (13)<br>99 (59)<br>51 (30)<br>4 (2) | 0 (0)<br>5 (3)<br>1 (< 1)<br>3 (2)<br>0 (0)<br>0 (0) |
| <b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b><br>Fatigue<br>Œdème <sup>f</sup>  | 49 (29)<br>83 (49)   | 5 (3)<br>1 (< 1)                                   | 65 (39)<br>21 (12)   | 4 (2)<br>1 (< 1)                                     |
| <b>Troubles hépatobiliaires<sup>g</sup></b><br>Élévation du taux des transaminases <sup>h</sup><br>Hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines | 61 (36)<br>4 (2)   | 24 (14)<br>0 (0)                                   | 22 (13)<br>2 (1)   | 4 (2)<br>0 (0)                                       |
| <b>Résultats d'examens</b><br>Baisse du taux sanguin de testostérone <sup>i</sup>   | 1 (< 1)  | 0 (0)  | 0 (0)  | 0 (0)  |
| <b>Troubles du métabolisme et de l'alimentation</b><br>Diminution de l'appétit  | 51 (30)  | 4 (2)  | 57 (34)  | 1 (< 1)  |
| <b>Troubles du système nerveux</b><br>Neuropathie <sup>j</sup><br>Étourdissements <sup>k</sup><br>Dysgueusie  | 35 (21)<br>31 (18)<br>45 (26)                                  | 2 (1)<br>0 (0)<br>0 (0)                            | 38 (23)<br>17 (10)<br>9 (5)                                | 0 (0)<br>2 (1)<br>0 (0)                              |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b><br>Kystes rénaux <sup>l</sup><br>Hausse de la créatininémie <sup>m</sup>  | 8 (5)<br>8 (5)   | 0 (0)<br>0 (0)                                     | 0 (< 1)<br>5 (3)   | 0 (0)<br>0 (0)                                       |

| Effet indésirable  | Crizotinib<br>(N = 171)  |                    | Chimiothérapie<br>(N = 169) |                    |
|--|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
|  | Tous les grades<br>n (%) | Grade 3/4<br>n (%) | Tous les grades<br>n (%)    | Grade 3/4<br>n (%) |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b><br>Pneumopathie interstitielle <sup>n</sup> | 2 (1)                    | 1 (< 1)            | 1 (< 1)                     | 0 (0)              |
| <b>Atteintes cutanées ou sous-cutanées</b><br>Éruptions cutanées                                       | 18 (11)                  | 0 (0)              | 19 (11)                     | 0 (0)              |

Abréviations : N = nombre total de patients; n = nombre de patients répondant aux critères prédéfinis.

\* Les pourcentages d'effets indésirables sont fondés sur les données recueillies jusqu'au 30 novembre 2013, date limite de collecte des données, à l'exception de ceux relatifs à la hausse de la créatininémie, qui reposent sur des données recueillies jusqu'au 15 juillet 2014.

Les termes qui décrivent la même affection ou le même concept médical ont été regroupés pour désigner un seul effet indésirable dans le tableau ci-dessus. Les différents termes utilisés pour décrire les effets indésirables survenus durant l'étude jusqu'à la date limite de collecte des données et qui sont regroupés sous les termes employés dans le tableau figurent entre parenthèses ci-dessous.

- a. Neutropénie (neutropénie fébrile, neutropénie, baisse de la numération des neutrophiles).
- b. Leucopénie (leucopénie, baisse de la numération des globules blancs).
- c. Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale).
- d. Troubles de la vision (diplopie, photophobie, photopsie, vision brouillée, perte d'acuité visuelle, déficit du champ visuel, déficience visuelle, corps flottants dans le vitré).
- e. Œsophagite (œsophagite, ulcère de l'œsophage).
- f. Œdème (œdème du visage, œdème généralisé, enflure localisée, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire).
- g. On n'a signalé aucun cas d'insuffisance hépatique au cours de l'étude 1014.
- h. Élévation du taux des transaminases (hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, anomalie de la fonction hépatique, hausse du taux des transaminases).
- i. Baisse du taux sanguin de testostérone (hypogonadisme).
- j. Neuropathie (dysesthésie, trouble de la démarche, hypoesthésie, faiblesse musculaire, névralgie, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie, trouble sensoriel).
- k. Étourdissements (troubles de l'équilibre, étourdissements, étourdissements orthostatiques, présyncope).
- l. Kyste rénal (kyste rénal).
- m. Hausse de la créatininémie (hausse de la créatininémie).
- n. Pneumopathie interstitielle (pneumopathie interstitielle, pneumonite).

D'autres effets indésirables ont été observés au cours de l'essai clinique : infection des voies respiratoires supérieures (32 %), douleur abdominale (26 %), pyrexie (19 %), douleur dans les extrémités (16 %), asthénie (13 %), dysphagie (10 %), anémie (8 %) et stomatite (6 %).

### **CPNPC métastatique ALK-positif ayant déjà fait l'objet d'un traitement (étude A8081007)**

La population prise en compte dans l'analyse de l'innocuité de l'étude A8081007 comprenait 172 patients ayant reçu XALKORI et 171 patients ayant reçu une chimiothérapie (99 sous pemetrexed et 72 sous docétaxel). La durée médiane du traitement à l'étude était de 11 mois chez les patients recevant XALKORI et de 3 mois chez les patients recevant une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ), toutes causes confondues, chez les patients du groupe crizotinib étaient les suivants : troubles de la vision, œdème, diarrhée, nausées, vomissements, constipation, élévation du taux des transaminases, diminution de l'appétit, neutropénie, fatigue, étourdissements, dysgueusie, neuropathie, leucopénie et éruption cutanée.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, chez les patients du groupe XALKORI étaient les suivants : élévation du taux des transaminases, neutropénie, leucopénie, syncope, pneumonie, prolongation de l'intervalle QT à l'ECG, diminution de l'appétit, diarrhée, constipation, nausées, vomissements et fatigue.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 76 patients (44 %) du groupe XALKORI – les plus fréquents étant la progression de la maladie, la pneumonie, l'embolie pulmonaire et la dyspnée – et chez 42 patients (25 %) du groupe chimiothérapie – le plus fréquent étant la neutropénie fébrile. Des effets indésirables mortels sont survenus chez 6,4 % des patients sous XALKORI; il s'agissait d'arythmie, de pneumopathie interstitielle, de pneumonite, de dyspnée, de septicémie/syndrome de détresse respiratoire aiguë, de troubles cognitifs, de mort, de pneumonie, d'embolie pulmonaire, d'insuffisance respiratoire, de mort subite, d'épanchement péricardique et d'hémorragie tumorale.

Il a fallu cesser d'administrer le médicament pour cause d'effets indésirables chez 76 patients (44 %) sous XALKORI – les effets indésirables le plus souvent en cause dans ces cas étant la neutropénie, l'élévation des taux d'ALAT/d'ASAT, les nausées et les vomissements – de même que chez 28 patients (16 %) sous chimiothérapie – les effets indésirables le plus souvent en cause étant la fatigue et les étourdissements. Il a fallu réduire la posologie à cause d'effets indésirables chez 30 patients (17 %) traités par XALKORI – les effets le plus souvent en cause étant l'élévation du taux des transaminases, la prolongation de l'intervalle QT à l'ECG et la neutropénie – de même que chez 25 patients (15 %) sous chimiothérapie – les effets le plus souvent en cause étant la neutropénie, la fatigue et l'inflammation des muqueuses.

Au cours de cette étude, 9,9 % des patients ont mis définitivement fin au traitement par XALKORI à cause de l'évolution de la maladie, et 13,4 %, à cause d'un effet indésirable. Les effets indésirables qui ont entraîné le plus souvent l'interruption permanente du traitement par XALKORI étaient la pneumopathie interstitielle/pneumonite (2,3 %), la dyspnée (1,7 %), l'élévation du taux des transaminases (2,4 %), l'embolie pulmonaire (1,2 %) et la pneumonie (1,2 %).

Le tableau 5 compare les effets indésirables, sans égard à la cause, survenus chez les patients ayant reçu XALKORI et ceux ayant reçu la chimiothérapie dans le cadre de l'étude A8081007.

**Tableau 5 – Effets indésirables signalés chez les patients atteints d’un CPNPC ALK-positif ayant déjà fait l’objet d’un traitement qui ont reçu XALKORI ou une chimiothérapie dans le cadre de l’étude à répartition aléatoire de phase III A8081007\***

| Effet indésirable <sup>b</sup> ,<br>n (%)                       | XALKORI<br>(N = 172) |           | Chimiothérapie<br>(N = 171) |           |
|---|----------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|   | Tous les grades      | Grade 3/4 | Tous les grades             | Grade 3/4 |
| <b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>                        |                      |           |                             |           |
| Neutropénie <sup>a</sup>  | 54 (31)              | 24 (14)   | 40 (23)                     | 33 (19)   |
| Leucopénie <sup>a</sup>   | 38 (22)              | 7 (4)     | 23 (14)                     | 12 (7)    |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                      |                      |           |                             |           |
| Prolongation de l’intervalle QT à l’ECG                         | 9 (5)                | 6 (4)     | 0 (0)                       | 0 (0)     |
| Bradycardie <sup>a</sup>  | 14 (8)               | 0 (0)     | 0 (0)                       | 0 (0)     |
| Syncope   | 6 (4)                | 6 (4)     | 0 (0)                       | 0 (0)     |
| <b>Troubles oculaires</b>                                       |                      |           |                             |           |
| Troubles de la vision <sup>a</sup>                              | 108 (63)             | 0 (0)     | 15 (9)                      | 0 (0)     |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                              |                      |           |                             |           |
| Œsophagite <sup>a</sup>   | 4 (2)                | 0 (0)     | 0 (0)                       | 0 (0)     |
| Vomissements  | 90 (52)              | 4 (2)     | 32 (19)                     | 0 (0)     |
| Nausées   | 100 (58)             | 3 (2)     | 64 (37)                     | 1 (1)     |
| Diarrhée  | 108 (63)             | 1 (1)     | 34 (20)                     | 1 (1)     |
| Constipation  | 82 (48)              | 4 (2)     | 39 (23)                     | 0 (0)     |
| Dyspepsie   | 15 (9)               | 0 (0)     | 6 (4)                       | 0 (0)     |
| <b>Troubles généraux et réactions au point d’administration</b> |                      |           |                             |           |
| Fatigue   | 52 (30)              | 4 (2)     | 60 (35)                     | 8 (5)     |
| Œdème <sup>a</sup>  | 74 (43)              | 0 (0)     | 28 (16)                     | 0 (0)     |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                                 |                      |           |                             |           |
| Élévation du taux des transaminases <sup>a</sup>                | 74 (43)              | 31 (18)   | 25 (15)                     | 4 (2)     |
| Hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines                | 17 (10)              | 1 (1)     | 6 (4)                       | 0 (0)     |
| Insuffisance hépatique  | 1 (1)                | 1 (1)     | 0 (0)                       | 0 (0)     |
| <b>Infections et infestations</b>                               |                      |           |                             |           |
| Infection des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>      | 54 (31)              | 0 (0)     | 23 (14)                     | 1 (1)     |
| <b>Résultats d’examens</b>                                      |                      |           |                             |           |
| Baisse du taux sanguin de testostérone <sup>a</sup>             | 1 (< 1)              | 0 (0)     | 0 (0)                       | 0 (0)     |
| <b>Troubles du métabolisme et de l’alimentation</b>             |                      |           |                             |           |
| Diminution de l’appétit   | 55 (32)              | 5 (3)     | 47 (28)                     | 3 (2)     |
| Hypokaliémie  | 15 (9)               | 8 (5)     | 5 (3)                       | 0 (0)     |



| Effet indésirable <sup>b</sup> ,<br>n (%)                      | XALKORI<br>(N = 172) |           | Chimiothérapie<br>(N = 171) |           |
|--|----------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|  | Tous les grades      | Grade 3/4 | Tous les grades             | Grade 3/4 |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                             |                      |           |                             |           |
| Neuropathie <sup>a</sup>                                       | 41 (24)              | 1 (1)     | 30 (18)                     | 2 (1)     |
| Étourdissements <sup>a</sup>                                   | 44 (26)              | 1 (1)     | 15 (9)                      | 0 (0)     |
| Dysgueusie   | 44 (26)              | 0 (0)     | 17 (10)                     | 0 (0)     |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>                            |                      |           |                             |           |
| Kystes rénaux <sup>a</sup>                                     | 8 (5)                | 0 (0)     | 1 (1)                       | 0 (0)     |
| Hausse de la créatininémie <sup>a</sup>                        | 13 (8)               | 0 (0)     | 3 (2)                       | 0 (0)     |
| <b>Troubles respiratoires,<br/>thoraciques et médiastinaux</b> |                      |           |                             |           |
| Pneumopathie interstitielle <sup>a</sup>                       | 7 (4)                | 1 (1)     | 1 (1)                       | 0 (0)     |
| Embolie pulmonaire <sup>a</sup>                                | 14 (8)               | 12 (7)    | 5 (3)                       | 4 (2)     |
| <b>Atteintes cutanées et sous-<br/>cutanées</b>                |                      |           |                             |           |
| Éruption cutanée   | 21 (12)              | 0 (0)     | 30 (18)                     | 0 (0)     |

Abréviations : N = nombre total de patients; n = nombre de patients répondant aux critères prédéfinis.

\* Les pourcentages d'effets indésirables sont fondés sur les données recueillies jusqu'au 30 novembre 2013, date limite de collecte des données, à l'exception de ceux relatifs à la hausse de la créatininémie, qui reposent sur des données recueillies jusqu'au 15 juillet 2014.

a. Les termes qui décrivent la même affection ou le même concept médical ont été regroupés pour désigner un seul effet indésirable dans le tableau ci-dessus. Les différents termes utilisés pour décrire les effets indésirables survenus durant l'étude jusqu'à la date limite de collecte des données et qui sont regroupés sous les termes employés dans le tableau figurent entre parenthèses ci-dessous.

Neutropénie (neutropénie fébrile, neutropénie, baisse de la numération des neutrophiles), leucopénie (leucopénie, baisse de la numération des globules blancs), bradycardie (bradyrythmie, bradycardie, baisse de la fréquence cardiaque, bradycardie sinusale, arrêt sinusal), troubles de la vision (chromatopsie, diplopie, halos visuels, photophobie, photopsie, vision brouillée, perte d'acuité visuelle, sensibilité à la lumière, déficit du champ visuel, déficience visuelle, corps flottants dans le vitré), œsophagite (œsophagite), œdème (œdème du visage, œdème généralisé, enflure localisée, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire), élévation du taux des transaminases (alanine aminotransférase, taux anormal d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, taux anormal d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, taux anormal de gamma-glutamyl-transférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, anomalie de la fonction hépatique, hausse du taux d'enzymes hépatiques, hypertransaminasémie, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, transaminases, taux anormal de transaminases, élévation du taux des transaminases), infection des voies respiratoires supérieures (laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, infections des voies respiratoires supérieures), baisse du taux sanguin de testostérone (hypogonadisme), neuropathie (polyneuropathie aiguë, amyotrophie, aréflexie, neuropathie auto-immune, trouble du système nerveux autonome, neuropathie autonome, neuropathie axonale, biopsie anormale d'un nerf périphérique, syndrome des pieds brûlants, sensation de brûlure, sensibilité vibratoire réduite, polyneuropathie démyélinisante, dysesthésie, résultat anormal à l'électromyogramme, fourmillement, trouble de la démarche, hypoesthésie génitale, syndrome de Guillain-Barré, hyperesthésie, hypoesthésie, hyporéflexie, hypotonie, neuropathie ischémique, diminution de la proprioception, syndrome de Miller-Fisher, mononévrite, mononeuropathie, multinévrite, dysfonctionnement moteur, neuropathie motrice multifocale, atrophie musculaire, faiblesse musculaire, myélopathie, résultats anormaux aux tests de conduction de l'influx nerveux, dégénérescence nerveuse, névralgie, névrite, toxicité neuromusculaire, neuromyopathie, neuropathie périphérique, neuropathie par carence en vitamine B<sub>6</sub>, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, lésion d'un nerf périphérique, paralysie d'un nerf périphérique, résultats anormaux aux tests de la fonction du système nerveux périphérique, neuropathie sensorimotrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, maladie de Charcot-Marie, paralysie du nerf péronier, paralysie du nerf phrénique, polyneuropathie, polyneuropathie chronique, polyneuropathie idiopathique évolutive, neuropathie par irradiation, troubles sensorimoteurs, troubles sensoriels, perte sensorielle, sensation de brûlure à la peau, diminution du seuil de perception de la température, signe de Tinel, neuropathie toxique, névrite ulnaire, étourdissements (troubles de l'équilibre, étourdissements, étourdissements à l'effort, étourdissements orthostatiques, présyncope), kystes rénaux (abcès rénal, kyste rénal, excision d'un kyste rénal, hémorragie d'un kyste rénal, infection d'un kyste rénal, rupture

d'un kyste rénal), hausse de la créatininémie (hausse de la créatininémie), pneumopathie interstitielle (pneumonite interstitielle aiguë, atteinte pulmonaire aiguë, syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite, alvéolite allergique, alvéolite nécrosante, atteinte alvéolaire diffuse, éosinophilie pulmonaire, éosinophilie pulmonaire aiguë, fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle, pneumonite, toxicité pulmonaire) et embolie pulmonaire (thrombose de l'artère pulmonaire, embolie pulmonaire, thrombose pulmonaire).

b. La fréquence des effets indésirables n'a pas été ajustée en fonction de la différence quant à la durée du traitement à l'étude; médiane de 11 mois chez les patients ayant reçu XALKORI et de 3 mois chez les patients ayant reçu la chimiothérapie.

Des effets indésirables graves liés au traitement ont été signalés dans les essais cliniques sur XALKORI :

**Effets indésirables graves liés au traitement signalés fréquemment dans les essais cliniques ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ) :**

Vomissements, pneumonie, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, prolongation de l'intervalle QT à l'ECG, pneumopathie interstitielle.

**Études à un seul groupe de traitement menées chez des patients atteints de CPNPC avancé ALK-positif (études A8081001 et A8081005)**

La population prise en compte dans l'analyse de l'innocuité de l'étude A8081005 comprenait 1063 patients atteints d'un CPNPC métastatique ALK-positif et ayant reçu XALKORI au cours d'une étude clinique. La durée médiane du traitement était de 45 semaines. Des effets indésirables ont motivé l'interruption du traitement et la réduction de la dose chez 476 et 192 patients (45 % et 18 %), respectivement, dans l'étude A8081005. Le taux d'abandons permanents dus à des effets indésirables était de 19 % (202 patients). Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 25\%$ ) étaient les suivants : troubles de la vision (60 %), diarrhée (52 %), nausées (56 %), vomissements (53 %), constipation (44 %), œdème (49 %), élévation du taux des transaminases (30 %), diminution de l'appétit (30 %), fatigue (30 %), toux (27 %), neuropathie (26 %) et dyspnée (25 %). Les effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou 4 les plus fréquents ( $\geq 3\%$ ) étaient la neutropénie, l'élévation du taux des transaminases, la fatigue, l'hypophosphatémie et la leucopénie. Les effets indésirables potentiellement graves, tels que la pneumonite et la prolongation de l'intervalle QT, sont présentés dans la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

La population prise en compte dans l'analyse de l'innocuité de l'étude A8081001 comprenait 154 patients de la cohorte élargie aux patients atteints d'un CPNPC caractérisé par un réarrangement du gène ALK ayant reçu XALKORI. La durée médiane du traitement était de 57 semaines. Des effets indésirables ont motivé l'interruption du traitement et la réduction de la dose chez 73 patients (47 %), les plus fréquents ayant été l'élévation du taux d'ALAT, la pyrexie et la pneumonie, et chez 18 patients (12 %), le plus fréquent ayant été l'élévation du taux d'ALAT, respectivement. Le taux d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt permanent du traitement était de 16 % (24 patients), le plus fréquent ayant été la pneumonite. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ( $\geq 25\%$ ) concordent avec ceux qui ont été observés dans les études A8081007 et A8081005, soit : troubles de la vision, nausées, diarrhée, vomissements, œdème, constipation, étourdissements, fatigue, diminution de l'appétit, éruption cutanée et neuropathie. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ( $> 3\%$ ) pendant l'étude A8081001 étaient l'élévation du taux des transaminases, la neutropénie, la syncope, les nausées, les vomissements, l'œdème, la fatigue et la neuropathie.

Six décès inexpliqués ( $< 1\%$ ) sont survenus chez les patients recevant XALKORI au cours de ces études.

**Tableau 6 – Effets indésirables signalés très fréquemment ( $\geq 10\%$ ) chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif dans les études A8081001<sup>a\*</sup> ou A8081005<sup>a\*\*</sup> – dans au moins une des études**

| Effet indésirable,<br>n (%)  | Étude A8081001, DREPII<br>(N = 119) |           | Étude A8081005<br>(N = 934) |           |
|--|-------------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|  | Tous les<br>grades                  | Grade 3/4 | Tous les<br>grades          | Grade 3/4 |
| <b>Troubles sanguins et lymphatiques</b><br>Neutropénie <sup>b</sup> | 6 (5)                               | 4 (3)     | 125 (13)                    | 72 (8)    |
| <b>Troubles oculaires</b><br>Troubles de la vision <sup>b</sup>      | 75 (63)                             | 0 (0)     | 513 (55)                    | 4 (< 1)   |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                                   |                                     |           |                             |           |
| Nausées  | 59 (50)                             | 1 (1)     | 476 (51)                    | 18 (2)    |
| Diarrhée   | 57 (48)                             | 1 (1)     | 432 (46)                    | 11 (1)    |
| Vomissements   | 48 (40)                             | 1 (1)     | 433 (46)                    | 12 (1)    |
| Constipation   | 45 (38)                             | 1 (1)     | 356 (38)                    | 4 (< 1)   |
| Dyspepsie  | 14 (12)                             | 0 (0)     | 55 (6)                      | 0 (0)     |
| <b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>      |                                     |           |                             |           |
| Œdème <sup>b</sup>   | 43 (36)                             | 1 (1)     | 360 (39)                    | 13 (1)    |
| Fatigue  | 30 (25)                             | 3 (3)     | 239 (26)                    | 28 (3)    |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                                       |                                     |           |                             |           |
| Élévation du taux des transaminases <sup>b</sup>                     | 24 (20)                             | 10 (8)    | 221 (24)                    | 65 (7)    |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>                                  |                                     |           |                             |           |
| Hausse de la créatininémie <sup>b</sup>                              | 3 (2)                               | 0 (0)     | 102 (10)                    | 4 (< 1)   |
| <b>Troubles du métabolisme et de l'alimentation</b>                  |                                     |           |                             |           |
| Diminution de l'appétit  | 28 (24)                             | 1 (1)     | 228 (24)                    | 7 (< 1)   |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                   |                                     |           |                             |           |
| Étourdissements <sup>b</sup>   | 35 (29)                             | 0 (0)     | 173 (19)                    | 4 (< 1)   |
| Neuropathie <sup>b</sup>   | 24 (20)                             | 1 (< 1)   | 178 (19)                    | 9 (1)     |
| Dysgueusie   | 10 (8)                              | 0 (0)     | 178 (19)                    | 0 (0)     |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>           |                                     |           |                             |           |
| Dyspnée <sup>b,c</sup>   | 22 (18)                             | 6 (5)     | 184 (20) <sup>c</sup>       | 43 (5)    |
| Toux <sup>b</sup>  | 16 (13)                             | 1 (1)     | 194 (21)                    | 3 (< 1)   |
| <b>Atteintes cutanées ou sous-cutanées</b>                           |                                     |           |                             |           |
| Éruption cutanée   | 21 (18)                             | 0 (0)     | 89 (10)                     | 1 (< 1)   |

Abréviations : DREPII = dose recommandée pour les essais de phase II; N = nombre total de patients; n = nombre de patients répondant aux critères prédéfinis.

\* Les pourcentages d'effets indésirables de l'étude 1001 sont fondés sur les données recueillies auprès de 119 patients jusqu'au 15 septembre 2010, date limite de collecte des données, à l'exception de ceux relatifs à la hausse de la créatininémie, qui reposent sur des données recueillies auprès de 154 patients jusqu'au 15 juillet 2014.

\*\* Les pourcentages d'effets indésirables de l'étude 1005 sont fondés sur les données recueillies auprès de 934 patients jusqu'au 15 février 2012, date limite de collecte des données, à l'exception de ceux relatifs à la hausse de la créatininémie, qui

reposent sur des données recueillies auprès de 1065 patients jusqu'au 15 juillet 2014.

Les termes qui décrivent la même affection ou le même concept médical ont été regroupés pour désigner un seul effet indésirable dans le tableau ci-dessus. Les différents termes utilisés pour décrire les effets indésirables survenus durant l'étude jusqu'à la date limite de collecte des données et qui sont regroupés sous les termes employés dans le tableau figurent entre parenthèses ci-dessous.

a. Les effets indésirables signalés ont été définis en fonction de la version 3.0 des *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du National Cancer Institute dans l'étude A8081001, et en fonction de la version 4.0 de ces critères dans l'étude A8081005.

b. Toux (toux, toux productive), étourdissements (troubles de l'équilibre, étourdissements, étourdissements à l'effort, étourdissements orthostatiques, présyncope), dyspnée (dyspnée, dyspnée au repos, dyspnée à l'effort, dyspnée nocturne paroxystique, dyspnée nocturne, orthopnée), œdème (œdème, œdème périphérique, œdème du visage, œdème généralisé, enflure localisée, œdème localisé, œdème périorbitaire), élévation du taux des transaminases (alanine aminotransférase, taux anormal d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, taux anormal d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, taux anormal de gamma-glutamyl-transférase, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, taux anormal d'enzymes hépatiques, hausse du taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, hypertransaminasémie, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, transaminases, taux anormal de transaminases, élévation du taux des transaminases), hausse de la créatininémie (hausse de la créatininémie, diminution de la clairance de la créatinine), neuropathie (polyneuropathie aiguë, amyotrophie, aréflexie, neuropathie auto-immune, trouble du système nerveux autonome, neuropathie autonome, neuropathie axonale, biopsie anormale d'un nerf périphérique, syndrome des pieds brûlants, sensation de brûlure, sensibilité vibratoire réduite, polyneuropathie démyélinisante, dysesthésie, résultat anormal à l'électromyogramme, fourmillement, trouble de la démarche, hypoesthésie génitale, syndrome de Guillain-Barré, hyperesthésie, hypoesthésie, hyporéflexie, hypotonie, neuropathie ischémique, diminution de la proprioception, syndrome de Miller-Fisher, mononévrite, mononeuropathie, multinévrite, dysfonctionnement moteur, neuropathie motrice multifocale, atrophie musculaire, faiblesse musculaire, myélopathie, résultats anormaux aux tests de conduction de l'influx nerveux, dégénérescence nerveuse, névralgie, névrite, toxicité neuromusculaire, neuromyopathie, neuropathie périphérique, neuropathie par carence en vitamine B<sub>6</sub>, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, lésion d'un nerf périphérique, paralysie d'un nerf périphérique, résultats anormaux aux tests de la fonction du système nerveux périphérique, neuropathie sensorimotrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, maladie de Charcot-Marie, paralysie du nerf péronier, paralysie du nerf phrénique, polyneuropathie, polyneuropathie chronique, polyneuropathie idiopathique évolutive, neuropathie par irradiation, troubles sensorimoteurs, troubles sensoriels, perte sensorielle, sensation de brûlure à la peau, diminution du seuil de perception de la température, signe de Tinel, neuropathie toxique, névrite ulnaire, neutropénie (neutropénie fébrile, neutropénie, baisse de la numération des neutrophiles) et troubles de la vision (diplopie, halos visuels, photophobie, photopsie, vision brouillée, anomalies du champ visuel, déficience visuelle, corps flottants dans le vitré, perte d'acuité visuelle, sensibilité à la lumière).

c. Comprend 6 manifestations de grade 5.

**Tableau 7 – Effets indésirables signalés fréquemment ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ) chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif dans les études A8081001\*\* ou A8081005\*\*\* – dans au moins une des études**

| Effet indésirable,<br>n (%)                                | Étude A8081001, DREPII<br>(N = 119) |           | Étude A8081005<br>(N = 934) |           |
|--|-------------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|  | Tous les<br>grades                  | Grade 3/4 | Tous les<br>grades          | Grade 3/4 |
| <b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>                   |                                     |           |                             |           |
| Leucopénie   | 6 (5)                               | 0 (0)     | 58 (6)                      | 14 (2)    |
| Lymphopénie  | 6 (5)                               | 3 (3)     | 34 (4)                      | 25 (3)    |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                 |                                     |           |                             |           |
| Bradycardie <sup>b</sup>                                   | 8 (7)                               | 0 (0)     | 57 (6)                      | 2 (< 1)   |
| Prolongation de l'intervalle QT à l'ECG                    | 1 (1)                               | 0 (0)     | 25 (3)                      | 11 (1)    |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                         |                                     |           |                             |           |
| Œsophagite <sup>b</sup>                                    | 3 (2)                               | 0 (0)     | 16 (2)                      | 0 (0)     |
| <b>Résultats d'examen</b>                                  |                                     |           |                             |           |
| Baisse du taux sanguin de testostérone <sup>b</sup>        | 15 (10)                             | 0 (0)     | 11 (1)                      | 1 (< 1)   |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>                        |                                     |           |                             |           |
| Kyste rénal <sup>b</sup>                                   | 0 (0)                               | 0 (0)     | 12 (1)                      | 1 (< 1)   |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b> |                                     |           |                             |           |
| Pneumopathie interstitielle <sup>b,c</sup>                 | 3 (3)                               | 3 (3)     | 22 (2) <sup>c</sup>         | 8 (1)     |
| <b>Troubles vasculaires</b>                                |                                     |           |                             |           |
| Hypotension  | 6 (5)                               | 0 (0)     | 36 (4)                      | 6 (< 1)   |

\* Les pourcentages d'effets indésirables observés au cours de l'étude 1001 sont fondés sur les données recueillies auprès de 119 patients jusqu'au 15 septembre 2010, date limite de collecte des données, à l'exception de ceux relatifs à la hausse de la créatininémie, qui reposent sur des données recueillies auprès de 154 patients jusqu'au 15 juillet 2014, ainsi que de ceux relatifs à l'œsophagite et à la baisse du taux sanguin de testostérone, pour lesquelles les données ont été recueillies jusqu'au 30 novembre 2013.

\*\* Les pourcentages d'effets indésirables observés au cours de l'étude 1005 sont fondés sur les données recueillies auprès de 934 patients jusqu'au 15 février 2012, date limite de collecte des données, à l'exception de ceux relatifs à la hausse de la créatininémie, qui reposent sur des données recueillies auprès de 1065 patients jusqu'au 15 juillet 2014, ainsi que de ceux relatifs à l'œsophagite et à la baisse du taux sanguin de testostérone, pour lesquelles les données ont été recueillies auprès de 1063 patients jusqu'au 30 novembre 2013.

DREPII = dose recommandée pour les essais de phase II

a. Les effets indésirables signalés ont été définis en fonction de la version 3.0 des *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du National Cancer Institute dans l'étude A8081001, et en fonction de la version 4.0 de ces critères dans l'étude A8081005.

b. Baisse du taux sanguin de testostérone (baisse du taux sanguin de testostérone, hypogonadisme, hypogonadisme secondaire), bradycardie (bradyrythmie, bradycardie, baisse de la fréquence cardiaque, bradycardie sinusale, arrêt sinusal), pneumopathie interstitielle (pneumonite interstitielle aiguë, atteinte pulmonaire aiguë, syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite, alvéolite allergique, alvéolite fibrosante, alvéolite nécrosante, atteinte alvéolaire diffuse, éosinophilie pulmonaire, éosinophilie pulmonaire aiguë, pneumopathie interstitielle, pneumonite, toxicité pulmonaire), œsophagite (œsophagite, ulcère de l'œsophage), kyste rénal (abcès rénal, kyste rénal, excision de kyste rénal, hémorragie de kyste rénal, infection de kyste rénal, rupture de kyste rénal).

c. Comprend une manifestation de grade 5.

Des effets indésirables graves liés au traitement ont été signalés dans les essais cliniques sur XALKORI :

**Effets indésirables graves liés au traitement signalés fréquemment dans les essais cliniques ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ )**

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment associés au traitement par XALKORI ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ) : pneumonite (2 %).

**Étude à un seul groupe de traitement menée auprès de patients atteints d'un CPNPC avancé ROS1-positif (cohorte de l'étude A8081001 élargie aux patients atteints d'un CPNPC caractérisé par un réarrangement du gène ALK)**

La population prise en compte dans l'analyse de l'innocuité de l'étude A8081001 comprenait 53 patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif qui ont reçu XALKORI. La durée médiane du traitement était de 101 semaines. Des effets indésirables, toutes causes confondues, ont été associés à une interruption du traitement chez 24 patients (45 %) et à une réduction de la dose chez 6 patients (11 %). Dans l'étude A8081001, des effets indésirables, toutes causes confondues, ont entraîné l'abandon définitif du traitement chez 4 patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif (8 %). Les effets indésirables qui ont été les plus fréquents ( $\geq 25\%$ ) chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif ayant pris part à l'étude A8081001 concordaient avec ceux observés chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif : troubles de la vision, nausées, œdème, vomissements, diarrhée, constipation, étourdissements, élévation des taux de transaminases, fatigue, neuropathie, bradycardie et éruption cutanée. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ( $> 3\%$ ) ont été les suivants : neutropénie, syncope, vomissements, élévation des taux de transaminases et prolongation de l'intervalle QT à l'ECG.

**Électrocardiographie et hémodynamique**

Des ECG ont été réalisés chez tous les patients qui ont reçu 250 mg de XALKORI 2 fois par jour. On a enregistré trois séries d'ECG après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre dans le but d'évaluer l'effet de XALKORI sur l'intervalle QT. À l'état d'équilibre, le traitement par 250 mg de crizotinib 2 fois par jour a été associé à une diminution statistiquement significative de la fréquence cardiaque (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Le 22<sup>e</sup> jour de l'étude A8081005, 6 heures après la prise du médicament, 105 patients atteints de CPNPC ALK-positif présentaient une diminution moyenne de la fréquence cardiaque de 15,9 battements par minute (IC à 90 % : -17,9 à -13,8).

La prise de 250 mg de XALKORI 2 fois par jour a également été associée à une prolongation statistiquement significative de l'intervalle QTcF (intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia) à l'état d'équilibre. Le 22<sup>e</sup> jour, 6 heures après la prise du médicament, l'intervalle QTcF était plus long en moyenne de 10,3 ms (IC à 90 % : 7,3 à 13,3) par rapport aux valeurs initiales. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif (n = 1722), 64 patients (3,7 %) ont présenté une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (tous grades confondus). De plus, l'intervalle QTcF était de 500 ms ou plus lors d'au moins deux ECG chez 34 des 1619 patients (2,1 %) ayant subi au moins un ECG après le départ et il s'est allongé au maximum de plus de 60 ms par rapport aux valeurs initiales chez 79 des 1585 patients (5,0 %) ayant subi un ECG au départ et au moins un autre ECG par la suite.

Dans le cadre d'une sous-étude des études A8081005 et A8081007, des mesures manuelles à l'ECG ont été effectuées à l'insu chez 52 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif qui ont reçu 250 mg de crizotinib 2 fois par jour. Les résultats ont révélé que 11 patients (21,2 %) et 1 patient (1,9 %) ont

présenté un allongement maximal de l'intervalle QTcF  $\geq 30$  ms et  $< 60$  ms et  $\geq 60$  ms, respectivement, par rapport aux valeurs initiales. Aucun patient compris dans cette analyse n'a connu un allongement maximal de l'intervalle QTcF  $\geq 480$  ms. Une analyse de la tendance centrale a indiqué que la variation moyenne la plus marquée de l'intervalle QTcF a été de 12,3 ms (IC à 90 % : 5,1 à -19,5; analyse de la variation moyenne selon la méthode des moindres carrés) et est survenue 6 heures après l'administration du médicament le jour 1 du cycle 2 (état d'équilibre). La limite supérieure des intervalles de confiance à 90 % pour la variation moyenne (moindres carrés) de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales a été  $< 20$  ms à toutes les évaluations du jour 1 du cycle 2. Le ralentissement maximal de la fréquence cardiaque a été de 17,8 battements par minute (extrêmes : -51 et +9) 8 heures après l'administration du médicament le jour 1 du cycle 2 (dernière évaluation à l'ECG). Une bradycardie a été signalée chez 6 patients (9,2 %).

Une modélisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques a fait ressortir une augmentation de l'intervalle QTcF et une réduction de la fréquence cardiaque liées à la concentration (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment associés au traitement par XALKORI ( $\geq 0,1$  % à  $< 1$  %) :

#### Étude A8081007

Troubles sanguins et lymphatiques : neutropénie fébrile, neutropénie

Troubles cardiaques : arythmie, arrêt cardiaque, syncope

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale haute, diarrhée, nausées

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fatigue, pyrexie, éruption iatrogène

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique, hépatite

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypokaliémie

Troubles rénaux et urinaires : kyste rénal

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : détresse respiratoire aiguë, pneumonite

Troubles vasculaires : thrombose de l'artère pulmonaire, thrombose pulmonaire, thrombose veineuse pelvienne

#### Études A8081001 et A8081005

Troubles sanguins et lymphatiques : neutropénie fébrile (0,4 %)

Troubles cardiaques : tachycardie supraventriculaire (0,4 %)

Troubles hépatobiliaires : hausse du taux d'alanine aminotransférase (0,4 %), hausse du taux d'enzymes hépatiques (0,4 %), résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (0,4 %)

Troubles gastro-intestinaux : constipation (0,4 %), ulcère de l'œsophage (0,4 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée (0,4 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : mort (0,4 %), hématome (0,4 %), œdème périphérique (0,4 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie (0,4 %), hyponatrémie (0,4 %)

Infections et infestations : infection (0,4 %), pneumonie (0,4 %), abcès rénal (0,4 %)

Aucun effet indésirable grave de fréquence rare ( $\leq 0,1$  %) n'a été observé au cours des essais cliniques.

**8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

**Données d'étude clinique**

**Tableau 8a – Résumé des anomalies des résultats d'analyse de grade 3 ou 4 apparues durant le traitement chez ≥ 4 % des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement qui ont été traités par XALKORI – Étude A8081014**

| Anomalies des résultats d'analyse  | XALKORI             |               | Chimiothérapie      |               |
|--|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
|  | Tous les grades (%) | Grade 3/4 (%) | Tous les grades (%) | Grade 3/4 (%) |
| <b>Résultats hématologiques</b>  |                     |               |                     |               |
| Neutropénie  | 52                  | 11            | 59                  | 16            |
| Lymphopénie  | 48                  | 7             | 53                  | 13            |
| <b>Résultats biochimiques</b>  |                     |               |                     |               |
| Hausse du taux d'ALAT  | 79                  | 15            | 33                  | 2             |
| Hausse du taux d'ASAT  | 66                  | 8             | 28                  | 1             |
| Hypophosphatémie   | 32                  | 10            | 21                  | 6             |
| Une autre anomalie des résultats d'analyse, en l'occurrence une hausse de la créatininémie, a été observée chez les patients traités par XALKORI (tous grades confondus : 99 %; grade 3 : 2 %; grade 4 : 0 %) comparativement aux patients ayant reçu une chimiothérapie (tous grades confondus : 92 %; grade 3 : 0 %; grade 4 : 1 %). |                     |               |                     |               |



**Tableau 8b – Résumé des anomalies des résultats d’analyse de grade 3 ou 4 apparues durant le traitement chez ≥ 4 % des patients atteints d’un CPNPC ALK-positif ayant déjà fait l’objet d’un traitement qui ont été traités par XALKORI – Étude A8081007**

| Anomalies des résultats d’analyse  | Crizotinib          |               | Chimiothérapie      |               |
|--|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
|  | Tous les grades (%) | Grade 3/4 (%) | Tous les grades (%) | Grade 3/4 (%) |
| <b>Résultats hématologiques</b>  |                     |               |                     |               |
| Neutropénie  | 52                  | 15            | 28                  | 12            |
| Lymphopénie  | 58                  | 15            | 55                  | 24            |
| Diminution de la numération de globules blancs   | 55                  | 5             | 36                  | 8             |
| <b>Résultats biochimiques</b>  |                     |               |                     |               |
| Hausse du taux d’ALAT  | 79                  | 18            | 40                  | 5             |
| Hausse du taux d’ASAT  | 69                  | 9             | 33                  | 1             |
| Hyperglycémie  | 44                  | 4             | 49                  | 4             |
| Hypokaliémie   | 21                  | 5             | 12                  | 1             |
| Hypophosphatémie   | 37                  | 8             | 24                  | 6             |
| Une autre anomalie des résultats d’analyse, en l’occurrence une hausse de la créatininémie, a été observée chez les patients traités par XALKORI (tous grades confondus : 96 %; grade 3 : 1 %; grade 4 : 0 %) comparativement aux patients ayant reçu une chimiothérapie (tous grades confondus : 72 %; grade 3 : 0 %; grade 4 : 0 %). |                     |               |                     |               |

**Tableau 8c – Résumé des anomalies des résultats d’analyse apparues durant le traitement, caractérisées par un passage au grade 3 ou 4 chez ≥ 4 % des patients atteints d’un CPNPC ALK-positif qui ont été traités par XALKORI – Étude A8081005**

| Anomalies des résultats d’analyse | Passage à un autre grade, quel qu’il soit |                      |
|-----------------------------------|---|----------------------|
|                                   | Passage à un autre grade, quel qu’il soit | Passage au grade 3/4 |
| <b>Résultats hématologiques</b>   |   |                      |
| Neutropénie                       | 38 %                                      | 8 %                  |
| Lymphopénie                       | 48 %                                      | 15 %                 |
| <b>Résultats biochimiques</b>     |   |                      |
| Hausse du taux d’ALAT             | 67 %                                      | 8 %                  |
| Hypophosphatémie                  | 30 %                                      | 8 %                  |
| Hyponatrémie                      | 18 %                                      | 5 %                  |

**Tableau 8d – Résumé des anomalies des résultats d’analyse apparues durant le traitement, caractérisées par un passage au grade 3 ou 4 chez ≥ 4 % des patients atteints d’un CPNPC ALK-positif qui ont été traités par XALKORI – Étude A8081001**

| <b>Anomalies des résultats d’analyses</b> | <b>Passage à un autre grade, quel qu’il soit</b> | <b>Passage au grade 3/4</b> |
|---|--|-----------------------------|
| <b>Résultats hématologiques</b>           |  |                             |
| Lymphopénie                               | 35 %   | 11 %                        |
| <b>Résultats biochimiques</b>             |  |                             |
| Hausse du taux d’ALAT                     | 65 %   | 5 %                         |
| Hypophosphatémie                          | 42 %   | 5 %                         |
| Hyponatrémie                              | 21 %   | 5 %                         |
| Hyperglycémie                             | 44 %   | 4 %                         |

*Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique*

Dans les études cliniques menées sur l’emploi de XALKORI chez les patients atteints d’un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, des hausses des taux d’ALAT, d’ASAT et de phosphatases alcalines, caractérisées par un passage au grade 3 ou 4, ont été observées chez 187 patients (11 %), chez 95 patients (6 %) et chez 33 patients (2 %), respectivement. L’apparition d’une hépatotoxicité doit être surveillée et prise en charge conformément aux recommandations fournies dans la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Dans les essais cliniques, 2 des 1722 patients (0,1 %) traités par XALKORI ont présenté une hépatotoxicité causée par le médicament, y compris l’insuffisance hépatique, dont certains cas ont été mortels. Des cas d’augmentation du taux d’ALAT et/ou d’ASAT à au moins 3 fois la LSN et d’augmentation concomitante du taux de bilirubine totale à au moins 2 fois la LSN, sans élévation significative du taux de phosphatases alcalines (loi de Hy), ont été observés chez 8 patients (< 1 %) traités par XALKORI au cours des études cliniques. Des hausses du taux d’ALAT ou d’ASAT de grade 3 et 4 ont été observées chez 187 et 95 patients (11 % et 6 %), respectivement. Dix-sept patients (1 %) ont dû abandonner le traitement de façon permanente à cause d’une élévation du taux des transaminases. Des cas d’augmentation du taux d’ALAT à plus de 3 fois la LSN et d’augmentation concomitante du taux de bilirubine totale à plus de 2 fois la LSN, sans élévation du taux de phosphatases alcalines, ont été détectés chez < 1 % des patients lors des essais cliniques. Il faut surveiller la fonction hépatique, y compris les taux d’ALAT, d’ASAT et de bilirubine totale, toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois du traitement, puis 1 fois par mois et au besoin, selon le tableau clinique, et refaire les épreuves plus fréquemment en cas de hausse de grades 2, 3 ou 4. En présence d’une élévation du taux des transaminases, consulter la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.

*Résultats anormaux aux épreuves de la fonction rénale*

Dans les études cliniques sur le crizotinib menées chez des patients atteints d’un CPNPC avancé ALK-positif, le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) est passé d’un taux médian initial de 96,42 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 1681) à un taux médian de 80,23 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> après 2 semaines de traitement (n = 1499). Le TFGe a semblé relativement stable de la 12<sup>e</sup> (78,06 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,

n = 1338) à la 104<sup>e</sup> semaine (75,45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 315) du traitement et a augmenté à 83,02 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 28 jours après la dernière dose de crizotinib (n = 123).

Le passage à un TFGe traduisant une insuffisance rénale chronique de grade 4 (15 à < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou de grade 5 (< 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) a été observé chez 3 % et < 1 % des patients, respectivement.

### *Effets hématologiques*

Dans les études cliniques sur l'emploi de XALKORI chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, des baisses des nombres de leucocytes et de neutrophiles caractérisées par un passage au grade 3 ou 4 ont été observées chez 64 patients (4 %) et chez 226 patients (13 %), respectivement. Il est recommandé d'exercer une surveillance de l'hémogramme, y compris de la formule leucocytaire, en fonction des besoins cliniques et de répéter les hémogrammes plus souvent si des anomalies de grade 3 ou 4 sont observées, ou en cas de fièvre ou d'infection. En présence d'anomalies hématologiques, consulter la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification de la dose.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

L'effet indésirable mentionné ci-dessous a été recensé après la commercialisation de XALKORI. Étant donné qu'il a été signalé volontairement par une population de taille incertaine et qu'il pourrait s'agir d'un effet s'appliquant à l'ensemble de la classe thérapeutique, sa fréquence ne peut pas être établie avec certitude; on la déclare alors inconnue.

Résultats d'examens : élévation du taux sanguin de créatinine phosphokinase

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Le crizotinib est un substrat et un inhibiteur de la CYP3A et un inhibiteur de la CYP2B6. C'est aussi un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'hydrosolubilité du crizotinib dépend du pH. Des interactions médicamenteuses ont été observées lors de la co-administration de crizotinib et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A, d'un inducteur puissant de la CYP3A ou d'un substrat de la CYP3A. Des interactions médicamenteuses sont également possibles lorsque le crizotinib est administré avec d'autres médicaments ayant pour effet d'allonger l'intervalle QTc ou de diminuer la fréquence cardiaque. Les interactions observées et les précautions à prendre sont présentées ci-après.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

#### **Médicaments pouvant augmenter la concentration plasmatique de crizotinib**

##### *Inhibiteurs de la CYP3A*

Le crizotinib est principalement métabolisé par la CYP3A. Ainsi, l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la CYP3A et de XALKORI peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib. L'administration concomitante d'une seule dose de 150 mg de crizotinib par voie orale en présence de kétoconazole (200 mg 2 fois par jour), inhibiteur puissant de la CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'exposition générale au crizotinib, l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> de ce dernier étant approximativement multipliées par 3,2 et par 1,4, respectivement, par rapport aux valeurs observées

lorsque le crizotinib était administré seul. L'administration concomitante de XALKORI (250 mg 1 fois par jour) et d'itraconazole (200 mg 1 fois par jour), inhibiteur puissant de la CYP3A, a entraîné une augmentation de l'exposition générale au crizotinib à l'état d'équilibre. L' $ASC_{tau}$  et la  $C_{max}$  de ce dernier à l'état d'équilibre étaient approximativement multipliées par 1,6 et par 1,3, respectivement, par rapport aux valeurs observées lorsque XALKORI était administré seul. Par conséquent, il faut éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la CYP3A, dont les suivants : atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine, troléandomycine et voriconazole (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Des simulations réalisées à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique ont permis de prédire une augmentation de 17 % de l'ASC du crizotinib à l'état d'équilibre après un traitement par des inhibiteurs modérés de la CYP3A (diltiazem ou vérapamil). On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre le crizotinib en concomitance avec des inhibiteurs modérés de la CYP3A.

### **Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique de crizotinib**

#### *Inducteurs de la CYP3A*

L'emploi concomitant de crizotinib et d'un inducteur de la CYP3A peut faire diminuer la concentration plasmatique de crizotinib. Ainsi, l'administration concomitante du crizotinib (250 mg 2 fois par jour) et de la rifampine (600 mg 1 fois par jour), inducteur puissant de la CYP3A, a entraîné des diminutions de 84 % et de 79 %, respectivement, de l' $ASC_{tau}$  et de la  $C_{max}$  du crizotinib à l'état d'équilibre, par rapport aux valeurs observées lorsque ce médicament était administré seul. Par conséquent, il faut éviter l'emploi concomitant d'inducteurs puissants de la CYP3A, dont les suivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampine et millepertuis (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

#### *Médicaments qui augmentent le pH gastrique*

L'hydrosolubilité du crizotinib dépend du pH : plus ce dernier est élevé (moins le milieu est acide), moins le crizotinib est soluble. Le rapport des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %) de l'exposition totale au crizotinib ( $ASC_{inf}$ ) était de 89,81 % (79,05 % à 102,03 %) après l'administration de crizotinib à 250 mg, par rapport à l'administration de crizotinib à 250 mg et d'ésoméprazole (40 mg 1 fois par jour pendant 5 jours). D'après la variation de l'exposition totale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie initiale lorsque le crizotinib est administré en concomitance avec des agents qui augmentent le pH gastrique (comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs  $H_2$  ou les antiacides).

### **Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le crizotinib**

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

**Tableau 9 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Crizotinib  | Source des données | Effet                         | Commentaire clinique   |
|---|--------------------|-------------------------------|--|
| Substrats de la CYP3A<br>(p. ex., midazolam, alfentanil, cyclosporine, fentanyl, quinidine, sirolimus, tacrolimus, dihydroergotamine, ergotamine et pimozide) | É, T               | Élévation de la concentration | <p>Le crizotinib a été reconnu comme un inhibiteur de la CYP3A in vitro et in vivo. L'administration concomitante de crizotinib et d'un substrat de la CYP3A peut accroître la concentration plasmatique de ce dernier. Après l'administration de crizotinib à 250 mg 2 fois par jour pendant 28 jours à des patients cancéreux, l'ASC<sub>inf</sub> du midazolam administré par voie orale a été multipliée par 3,65 (IC à 90 % : 2,63 à 5,07) par rapport aux valeurs obtenues lorsque ce médicament est administré seul, ce qui porte à croire que le crizotinib est un inhibiteur modéré de la CYP3A.</p> <p>La prudence est de mise lors de l'administration de crizotinib en concomitance avec des médicaments qui sont métabolisés essentiellement par la CYP3A, particulièrement ceux dont l'indice thérapeutique est étroit, dont les suivants : alfentanil, cyclosporine, fentanyl, quinidine, sirolimus et tacrolimus. Il faut éviter la co-administration de crizotinib et de substrats de la CYP3A qui ont un indice thérapeutique étroit et qui sont associés à une arythmie potentiellement mortelle, tels que la dihydroergotamine, l'ergotamine et le pimozide.</p> |
| Substrats de la CYP2B6  | T                  | Élévation de la concentration | <p>Le crizotinib est un inhibiteur de la CYP2B6 in vitro. Par conséquent, l'administration concomitante d'un médicament qui est métabolisé essentiellement par la CYP2B6 risque d'augmenter les concentrations plasmatiques de ce dernier.</p>   |

| Crizotinib   | Source des données | Effet                         | Commentaire clinique   |
|--|--------------------|-------------------------------|--|
| Autres substrats des isoenzymes du CYP                                     | É                  | Aucun effet                   | <p>D'après les essais in vitro, il est peu probable que des interactions médicamenteuses d'importance clinique se produisent en raison de l'inhibition par le crizotinib de la biotransformation des médicaments qui sont des substrats de la CYP1A2, de la CYP2C8, de la CYP2C9, de la CYP2C19 ou de la CYP2D6.</p> <p>Les résultats d'essais menés in vitro sur des hépatocytes d'origine humaine indiquent qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses se produisent en raison d'un effet inducteur du crizotinib sur la biotransformation des médicaments qui sont des substrats de la CYP1A2, de la CYP2B6, de la CYP2C8, de la CYP2C9, de la CYP2C19 ou de la CYP3A.</p> |
| Substrats de l'UGT (p. ex., raltégravir, irinotécan, morphine et naloxone) | T                  | Élévation de la concentration | <p>In vitro, le crizotinib est un inhibiteur compétitif des isoformes UGT1A1 et UGT2B7 de l'enzyme UGT, à des valeurs <math>CI_{50}</math> de 5,3 mcM et de 6,9 mcM, respectivement. Par conséquent, le crizotinib pourrait accroître la concentration plasmatique des médicaments qui sont métabolisés principalement par les isoenzymes UGT1A1 (p. ex., le raltégravir et l'irinotécan) ou UGT2B7 (p. ex., la morphine et la naloxone).</p>  |
| Substrats de la P-gp   | T                  | Élévation de la concentration | <p>Le crizotinib est un inhibiteur de la P-gp in vitro. Par conséquent, l'administration concomitante d'un substrat de la P-gp risque d'augmenter les concentrations plasmatiques de ce dernier.</p>   |

| Crizotinib        | Source des données | Effet                         | Commentaire clinique  |
|-------------------|--------------------|-------------------------------|---|
| Substrats des OCT | T                  | Élévation de la concentration | In vitro, le crizotinib est un inhibiteur de l'OCT1 (CI <sub>50</sub> = 2,4 mcM) et de l'OCT2 (CI <sub>50</sub> = 0,22 mcM). Il est donc possible que le crizotinib entraîne une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments concomitants qui sont des substrats de l'OCT1 ou de l'OCT2. |

Légende : É = étude de cas; T = théorique

### Médicaments réduisant la fréquence cardiaque

Une bradycardie a été signalée chez des patients traités par XALKORI (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie et hémodynamique*). Dans la mesure du possible, il faut éviter d'employer le crizotinib avec d'autres médicaments bradycardiques (p. ex., bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, inhibiteurs de la cholinestérase et modulateurs des récepteurs de sphingosine-1-phosphate), entre autres l'aténolol, le vérapamil, le diltiazem, la clonidine et la digoxine, compte tenu du risque accru de bradycardie symptomatique (syncope, étourdissements et hypotension).

La co-administration de XALKORI et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT est à éviter dans la mesure du possible (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie et hémodynamique*). Les médicaments dont l'emploi a été lié à une prolongation de l'intervalle QT ou QTc et/ou à l'apparition de torsades de pointes sont énumérés ci-dessous, mais la liste n'est pas exhaustive. Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées quand certains médicaments de ces classes, mais pas nécessairement tous, ont été mis en cause dans la prolongation de l'intervalle QT ou QTc et/ou l'apparition de torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnade, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;

- antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (p. ex., dolasétron, ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib, vandétanib);
- inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

### **Médicaments agissant sur les électrolytes**

L'emploi concomitant de XALKORI et de médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes est à éviter dans la mesure du possible. Exemples de tels médicaments :

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

La liste ci-dessus de médicaments pouvant interagir avec XALKORI n'est pas complète. On doit consulter les sources d'information courante afin de se renseigner sur les médicaments récemment homologués qui réduisent la fréquence cardiaque, prolongent l'intervalle QT/QTc ou diminuent les taux d'électrolytes, de même que sur la découverte récente de tels effets dans des médicaments plus anciens.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Comme le pamplemousse exerce un effet inhibiteur sur la CYP3A4, son ingestion durant un traitement par XALKORI peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib. La consommation de pamplemousses, de jus de pamplemousse, de produits renfermant des extraits de ce fruit, de caramboles, de grenades, d'oranges de Séville ou d'autres fruits semblables dont on sait qu'ils inhibent la CYP3A4 doit être évitée pendant un traitement par XALKORI.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Le millepertuis est un inducteur puissant de la CYP3A4. Son administration en concomitance avec XALKORI peut réduire les concentrations plasmatiques du crizotinib. Le millepertuis est déconseillé durant le traitement par XALKORI.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le crizotinib est une petite molécule qui inhibe sélectivement le récepteur tyrosine kinase (RTK) de la protéine ALK (*anaplastic lymphoma kinase*, ou kinase des lymphomes anaplasiques) et ses variantes oncogènes (c.-à-d. résultant de la fusion du gène d'ALK avec d'autres gènes ou de certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est aussi un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), du ROS (ROS1, c-ros) et du récepteur d'origine nantais (RON).

### **10.2 Pharmacodynamie**

Dans les essais biochimiques, le crizotinib a produit une inhibition de l'activité kinase d'ALK, de ROS1 et de c-Met, laquelle était fonction de sa concentration, et dans les épreuves cellulaires, il a inhibé la



phosphorylation et inactivé les phénotypes dépendant des kinases. Le crizotinib a exercé une activité inhibitrice puissante et sélective sur la croissance des lignées cellulaires tumorales dans lesquelles on observait une fusion d'ALK avec d'autres protéines (telles qu'EML4-ALK, issue de la fusion avec EML4 [*echinoderm microtubule-associated protein-like-4*] et NPM-ALK, issue de la fusion avec la nucléophosmine [NPM]), une fusion de ROS1 avec d'autres gènes, ou une amplification du locus du gène ALK ou MET, et a provoqué l'apoptose de ces lignées.

L'efficacité antitumorale du crizotinib, y compris son activité cytoréductrice marquée, a été démontrée chez des souris porteuses de xénogreffes de tumeurs exprimant des protéines de fusion ALK et ROS1. Dans les tumeurs in vivo, l'efficacité antitumorale du crizotinib était proportionnelle à la dose et elle était corrélée à l'inhibition pharmacodynamique exercée sur la phosphorylation des protéines de fusion ALK (EML4-ALK ou NPM-ALK) et ROS1 (CD-74-ROS1 ou EZR-ROS1). Le crizotinib a également exercé une activité antitumorale marquée dans les études menées sur des souris ayant reçu des xénogreffes de tumeurs formées aux dépens de diverses lignées cellulaires NIH3T3 conçues pour exprimer les principales protéines de fusion ROS1 décelées dans les tumeurs humaines. L'efficacité antitumorale du crizotinib était dépendante de la dose administrée et a montré une corrélation avec l'inhibition de la phosphorylation du récepteur ROS1 in vivo.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 10 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du crizotinib chez des volontaires sains à jeun**

|                                     | $C_{max}$ | $T_{max}$ | $t_{1/2}$ (h) | $ASC_{0-\infty}$ | Cl      | Vd |
|-------------------------------------|-----------|-----------|---------------|------------------|---------|----|
| <b>Dose unique moyenne (250 mg)</b> | 135 mg/mL | 5 heures  | 42 heures     | 2887 ng.h/mL     | 100 L/h | -  |

**Absorption :** Après l'administration orale d'une dose unique de crizotinib à des patients à jeun, la médiane du temps écoulé jusqu'à l'atteinte de la concentration maximale ( $T_{max}$ ) a été de 4 heures (min.-max. : 2-9,33 heures). L'exposition générale ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$  et  $ASCT_{\tau}$ ) semble augmenter dans une plus grande mesure que proportionnellement à la dose lorsque le crizotinib est administré à raison de 200 à 300 mg 2 fois par jour. Avec la posologie biquotidienne, les concentrations ont atteint l'état d'équilibre en 15 jours, pour un rapport d'accumulation médian de 4,8 (min.-max. : 3-13), et sont demeurées stables. La biodisponibilité absolue moyenne du crizotinib s'est établie à 43 % (min.-max. : 32 %-66 %) après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg. Après l'administration d'une seule capsule de XALKORI à 250 mg à des volontaires sains, la médiane du  $T_{max}$  a été de 5 heures, tandis que la moyenne géométrique de la  $C_{max}$  et l'ASC du crizotinib ont été, respectivement, de 135 ng/mL et de 2887 ng.h/mL.

La prise d'un repas riche en lipides a entraîné une réduction d'environ 14 % de l' $ASC_{inf}$  et de la  $C_{max}$  du crizotinib chez les volontaires sains ayant reçu une dose unique de 250 mg. XALKORI peut être pris avec ou sans nourriture (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Distribution :** La moyenne géométrique du volume de distribution ( $V_{ss}$ ) du crizotinib s'est chiffrée à 1772 L après l'administration d'une dose de 50 mg par voie intraveineuse, ce qui indique une distribution importante dans les tissus à partir du plasma. Dans les études non cliniques, les

concentrations les plus élevées de crizotinib et de ses métabolites ont été observées dans le foie, l'uvée, la glande surrénale, l'intestin grêle et l'hypophyse.

In vitro, le taux de liaison du crizotinib aux protéines plasmatiques humaines est de 91 % et semble indépendant de la concentration du médicament. Des études in vitro laissent supposer que le crizotinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

**Métabolisme :** Les études in vitro ont révélé que les isoenzymes CYP3A4/5 jouent un rôle essentiel dans la clairance métabolique du crizotinib. Les principales voies métaboliques chez l'humain étaient l'oxydation du cycle pipéridine en crizotinib lactame et son O-désalkylation, suivis d'une conjugaison de phase II des métabolites O-désalkylés.

In vitro, l'effet inhibiteur du crizotinib lactame (M10, PF-06260182) sur les tyrosines kinases d'ALK et de c-Met est, respectivement, environ 2,5 et 7,7 fois moins puissant que celui du crizotinib. Le crizotinib O-désalkylé (M4, PF-03255243) et le crizotinib lactame O-désalkylé (M2, PF-06268935) sont inactifs contre ALK et c-Met.

Des études in vitro menées sur des microsomes humains ont montré que le crizotinib inhibe la CYP3A et la CYP2B6 en fonction du temps.

**Élimination :** Après l'administration orale d'une seule dose de 250 mg à des patients, la demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) du crizotinib a été de 42 heures (coefficient de variation [CV] : 21 %); la clairance moyenne apparente (CL/F) a été de 100 L/h (CV : 50 %). Lorsque l'état d'équilibre a été atteint après l'administration de doses de 250 mg 2 fois par jour (le jour 15 du cycle 1), la CL/F est apparue plus basse (65 L/h, CV de 56 %). Cette diminution de la clairance à l'état d'équilibre pourrait être attribuable à une auto-inhibition de la CYP3A par le crizotinib après l'administration de doses répétées.

Un retard de la clairance du crizotinib a été observé dans une étude non clinique; les  $t_{1/2}$  les plus longues se trouvaient dans les tissus suivants (min.-max. : 576-118 heures) : œil, épидидyme, testicule, peau foncée, cortex rénal et graisse brune.

À la suite de l'administration d'une dose unique de 250 mg de crizotinib radiomarqué à des sujets sains, 63 % de la dose ont été récupérés dans les selles et 22 % dans l'urine. Environ 53 % et 2,3 % de la dose se retrouvent, respectivement, dans les selles et l'urine sous forme inchangée.

### Populations particulières et états pathologiques

**Insuffisance hépatique :** Le crizotinib est largement métabolisé dans le foie. Aux fins d'une étude clinique ouverte sans répartition aléatoire (étude 1012), on a recruté en s'appuyant sur la classification du NCI des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (taux d'ASAT > LSN et bilirubinémie totale  $\leq$  LSN, ou bilirubinémie totale > LSN mais  $\leq 1,5 \times$  LSN, quel que soit le taux d'ASAT), une insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale >  $1,5 \times$  LSN mais  $\leq 3 \times$  LSN, quel que soit le taux d'ASAT), une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie totale >  $3 \times$  LSN, quel que soit le taux d'ASAT) ou une fonction hépatique normale (taux d'ASAT et bilirubinémie totale  $\leq$  LSN), les sujets à la fonction hépatique normale ayant servi de témoins appariés pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Après l'administration de XALKORI à 250 mg 2 fois par jour, l'exposition générale au crizotinib à l'état d'équilibre était comparable chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (N = 10) et chez

ceux dont la fonction hépatique était normale (N = 8); les rapports des moyennes géométriques de la courbe de la concentration en fonction du temps, soit de l'exposition sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre ( $ASC_{24\text{ h}}$ ) et de la  $C_{\text{max}}$ , étaient respectivement de 91,1 % et de 91,2 %. Aucun ajustement de la dose initiale n'est donc recommandé en présence d'une insuffisance hépatique légère.

Après l'administration de XALKORI à 200 mg 2 fois par jour, l'exposition générale au crizotinib était plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (N = 8) que chez ceux dont la fonction hépatique était normale (N = 9); les rapports des moyennes géométriques de l' $ASC_{24\text{ h}}$  et de la  $C_{\text{max}}$  étaient respectivement de 150 % et de 144 %. Toutefois, l'exposition générale au crizotinib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée qui avaient reçu 200 mg 2 fois par jour était comparable à celle des patients ayant une fonction hépatique normale qui avaient reçu 250 mg 2 fois par jour; les rapports des moyennes géométriques de l' $ASC_{24\text{ h}}$  et de la  $C_{\text{max}}$  étaient respectivement de 114 % et de 109 %.

Les paramètres de l'exposition générale au crizotinib (l' $ASC_{24\text{ h}}$  et la  $C_{\text{max}}$ ) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (N = 6) qui avaient reçu XALKORI à 250 mg 1 fois par jour représentaient environ 64,7 % et 72,6 % respectivement de ceux des sujets qui présentaient une fonction rénale normale et qui avaient reçu 250 mg 2 fois par jour.

Il est donc recommandé d'ajuster la posologie de XALKORI en présence d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** L'exposition au crizotinib a été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr : 60 à 89 mL/min, n = 226) ou modérée (CLcr : 30 à 59 mL/min, n = 73) qui ont pris part aux études A8081001 et A8081005. Une évaluation basée sur l'état initial de la fonction rénale, déterminé par la CLcr, et sur les concentrations minimales à l'état d'équilibre ( $C_{\text{min}}$ ) du crizotinib a révélé que, dans l'étude A8081001, les moyennes géométriques ajustées de la concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ( $C_{\text{min}}$  = 319 ng/mL, n = 35) ou modérée ( $C_{\text{min}}$  = 338 ng/mL, n = 8) correspondaient à 105,10 % (IC à 90 % : 92,90-118,91 %) et à 111,41 % (IC à 90 % : 90,17-137,66 %), respectivement, de celles notées chez les patients dont la fonction rénale était normale ( $C_{\text{min}}$  = 304 ng/mL, n = 44). Dans l'étude A8081005, les moyennes géométriques ajustées de la concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre du crizotinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ( $C_{\text{min}}$  = 311 ng/mL, n = 191) ou modérée ( $C_{\text{min}}$  = 328 ng/mL, n = 65) correspondaient à 109,14 % (IC à 90 % : 102,08-116,68 %) et à 115,07 % (IC à 90 % : 104,08-127,23 %), respectivement, de celles notées chez les patients dont la fonction rénale était normale ( $C_{\text{min}}$  = 285 ng/mL, n = 331). Les résultats de l'analyse des données pharmacocinétiques recueillies chez les sujets des études A8081001, A8081005 et A8081007 indiquent que la CLcr initiale n'a eu aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique du crizotinib.

Une étude ouverte avec groupes parallèles et administration d'une dose unique (A8081020) a été menée afin d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sévère sur l'exposition au crizotinib. Huit sujets ayant une fonction rénale normale (CLcr  $\geq$  90 mL/min) ont été appariés (1 pour 1) à 8 sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse (CLcr < 30 mL/min) selon leur âge (moyenne : 61 vs 63 ans), leur poids (moyenne : 84 vs 86 kg), leur race (6 Blancs et 2 Noirs vs 5 Blancs et 3 Noirs) et leur sexe (2 hommes et 6 femmes dans chaque groupe). Les sujets ont tous reçu une dose unique de crizotinib à 250 mg. Les résultats de l'étude A8081020 sont résumés dans le tableau 11.

**Tableau 11 – Résumé statistique des données sur l'exposition plasmatique au crizotinib chez des patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale sévère**

| Paramètre (unités)             | Moyennes géométriques ajustées                 |                                     | Rapport des moyennes géométriques (test/référence) <sup>b</sup> | IC à 90 % pour le rapport |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|---|---------------------------|
|                                | Test (Insuffisance rénale sévère) <sup>a</sup> | Référence (Fonction rénale normale) |   |                           |
| ASC <sub>inf.</sub> (ng·h/mL)  | 2634   | 1467                                | 179,48  | (126,80-254,03)           |
| ASC <sub>dern.</sub> (ng·h/mL) | 2555   | 1402                                | 182,18  | (128,05-259,19)           |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)       | 114,5  | 85,20                               | 134,34  | (99,34-181,65)            |

Abréviations : IC = intervalle de confiance; ASC<sub>inf.</sub> = aire sous la courbe en fonction du temps jusqu'à l'infini; ASC<sub>dern.</sub> = aire sous la courbe à la dernière mesure de la concentration; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale.

a. Un sujet atteint d'insuffisance rénale sévère a été exclu de l'analyse en raison de vomissements survenus une heure après l'administration du médicament.

b. Les rapports (et les IC à 90 %) sont exprimés en pourcentages.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère, les valeurs de l'ASC et de la C<sub>max</sub> pour le crizotinib ont augmenté de 79 % et de 34 %, respectivement, comparativement à celles observées chez les patients ayant une fonction rénale normale. Compte tenu de ces résultats, il est recommandé de réduire la dose initiale de 50 % (250 mg une fois par jour) lorsque le crizotinib est administré à des patients qui présentent une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières*).

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr : 60 à 89 mL/min) ou modérée (CLcr : 30 à 59 mL/min). D'après l'analyse pharmacocinétique décrite ci-dessus, aucun réglage de la dose initiale n'est recommandé en présence d'une atteinte rénale légère ou modérée (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). On ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

**Âge** : Selon les résultats d'une analyse des données pharmacocinétiques groupées des études A8081001, A8081005 et A8081007 portant sur 1214 patients dont l'âge moyen était de 51,8 ans (19-83 ans), l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du crizotinib. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'ajuster la dose initiale du crizotinib en fonction de l'âge.

**Enfants** (âge min.-max. : 2-22 ans) : On dispose de peu de données sur l'utilisation de XALKORI chez l'enfant. XALKORI a été évalué dans le cadre d'une étude de phase I/II auprès de 64 enfants et adolescents porteurs d'une tumeur solide ou atteints d'un LAGC, qui ont fait l'objet de prélèvements destinés à l'analyse pharmacocinétique, soit après l'administration de la première dose de XALKORI

(n = 15), soit à l'état d'équilibre (n = 49). Les doses évaluées variaient entre 100 et 365 mg/m<sup>2</sup> et ont été administrées 2 fois par jour. L'efficacité de XALKORI n'a pas été établie au sein de cette population pédiatrique.

**Origine ethnique :** Après l'administration de doses de 250 mg 2 fois par jour, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>t</sub> du crizotinib à l'état d'équilibre étaient, respectivement, 1,57 fois (IC à 90 % : 1,16-2,13) et 1,50 fois (IC à 90 % : 1,10-2,04) plus élevées chez les patients asiatiques que chez les patients d'autres races. La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 était moins élevée chez les patients asiatiques (10 %) que chez les patients d'une autre race (17 %).

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

XALKORI (crizotinib) doit être conservé à une température de 25 °C (écart acceptable : 15 à 30 °C).

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Aucune exigence particulière.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

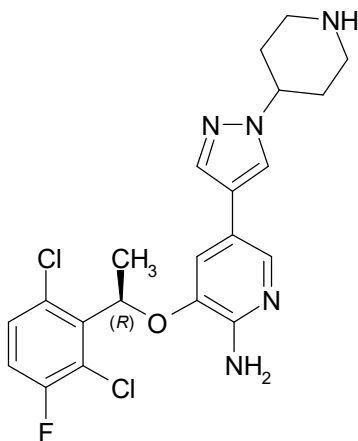
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : crizotinib

Nom chimique : (R)-2-Amino-3-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophényl)éthoxy]-5-[1-(pipéridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, 450,34 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le crizotinib est une poudre de couleur blanche à jaune pâle ayant un pKa de 9,4 (cation pipéridinium) et de 5,6 (cation pyridinium). La solubilité du crizotinib en milieu aqueux diminue à mesure que le pH augmente, passant de > 10 mg/mL, à un pH de 1,6, à < 0,1 mg/mL, à un pH de 8,2. Le logarithme de son coefficient de distribution (octanol/eau) à pH 7,4 est de 1,65.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

##### CPNPC avancé ALK-positif

##### **CPNPC avancé ALK-positif n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement – Étude de phase III à répartition aléatoire (A8081014)**

L'emploi de XALKORI en monothérapie dans le traitement de première intention du CPNPC avancé ALK-positif avec ou sans métastases au cerveau a été évalué dans le cadre d'une étude de phase III, multinationale, multicentrique et menée en mode ouvert avec répartition aléatoire (A8081014). L'essai clinique avait pour principal objectif de montrer que XALKORI était supérieur à la chimiothérapie standard de première intention à base de platine (pemetrexed-cisplatine ou pemetrexed-carboplatine) pour prolonger la survie sans progression (SSP), confirmée par évaluation radiologique indépendante (ÉRI), chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif qui n'avaient jamais reçu de traitement général au stade avancé de la maladie. Les objectifs secondaires consistaient à comparer les

paramètres d'efficacité clinique, notamment le taux de réponse objective (TRO) déterminé par ÉRI, la durée de la réponse (DR), la survie globale (SG) et le temps écoulé avant la progression intracrânienne, confirmée par ÉRI.

L'ensemble de la population analysée de l'étude A8081014 comprenait 343 patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif, confirmé par la technique FISH (*Fluorescent In Situ Hybridation*, ou hybridation fluorescente in situ) avant la répartition aléatoire. Cent soixante-douze (172) patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe XALKORI (171 patients ont reçu XALKORI à raison de 250 mg 2 fois par jour) et 171 patients, dans le groupe chimiothérapie (169 patients ont reçu la chimiothérapie : 91 sous pemetrexed-cisplatine et 78 sous pemetrexed-carboplatine). La chimiothérapie se composait de l'association de pemetrexed à 500 mg/m<sup>2</sup> et de cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> ou d'une dose de carboplatine calculée pour produire une aire sous la courbe (ASC) de la concentration en fonction du temps de 5 ou de 6 mg • min/mL. La chimiothérapie était administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines, pour un maximum de 6 cycles. La durée médiane du traitement à l'étude était de 47 semaines dans le groupe XALKORI et de 18 semaines dans le groupe chimiothérapie. Après la progression de la maladie documentée selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST]) et par ÉRI, les patients pouvaient poursuivre le traitement auquel ils avaient été affectés, à la discrétion de l'investigateur, s'ils en retiraient toujours des bienfaits cliniques. Les patients sous chimiothérapie, après avoir reçu 6 cycles, devaient poursuivre leur participation sans autre traitement, en faisant toutefois évaluer leur tumeur jusqu'à ce que l'évolution de leur cancer reprenne selon les critères RECIST – évaluation qui devait être confirmée par ÉRI. Lorsque l'évolution du cancer avait repris selon les critères RECIST, d'après l'ÉRI, les patients sous chimiothérapie pouvaient recevoir XALKORI. Au total, 144 patients (70 %) ont été traités par XALKORI après la répartition aléatoire (128 après permutation et 16 dans le cadre de la poursuite du traitement).

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group; 0-1 ou 2), de la race (origine asiatique ou non) et des métastases au cerveau (absentes ou présentes).

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie en début d'étude étaient comparables entre les groupes XALKORI et chimiothérapie aux chapitres du sexe (femmes : 61 % vs 63 %), de l'âge médian (52 vs 54 ans), de la race (Blancs : 53 vs 50 %, Asiatiques : 45 vs 47 %), du statut tabagique (fumeurs : 6 vs 3 %, ex-fumeurs : 33 vs 32 % et personnes n'ayant jamais fumé : 62 vs 65 %), de la métastatisation (98 % dans les deux groupes), de la classification histologique de la tumeur (adénocarcinome : 92 vs 93 %), de l'indice fonctionnel (score ECOG de 0 ou 1 : 95 vs 96 %, et score ECOG de 2 : 5 vs 4 %), de la présence de métastases cérébrales (26 vs 28 %), d'interventions chirurgicales antérieures (100 % dans les deux groupes), d'une radiothérapie antérieure (36 vs 35 %) et de traitements généraux antérieurs (7 vs 8 %).

### **CPNPC avancé ALK-positif ayant déjà fait l'objet d'un traitement – Étude de phase III à répartition aléatoire (A8081007)**

L'emploi de XALKORI en monothérapie dans le traitement du CPNPC localement avancé ALK-positif avec ou sans métastases au cerveau a été évalué dans le cadre d'une étude de phase III, multinationale, multicentrique et menée en mode ouvert avec répartition aléatoire (A8081007). L'essai clinique, conçu comme une étude de supériorité, visait à comparer XALKORI (250 mg par voie orale deux fois par jour) à la chimiothérapie standard (500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed ou 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel) administrée par

voie intraveineuse (i.v.) tous les 21 jours à des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif qui avaient déjà reçu une chimiothérapie. Le CPNPC ALK-positif devait avoir été confirmé par la technique FISH avant la répartition aléatoire. Les patients répartis aléatoirement pour recevoir la chimiothérapie pouvaient passer au groupe de l'étude A8081005 recevant XALKORI si la progression de la maladie était documentée selon les critères RECIST et confirmée par évaluation radiologique indépendante (ÉRI). Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la SSP, les événements évoquant la progression de la maladie étant déterminés par ÉRI. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient le TRO déterminé par ÉRI, la DR et la SG.

L'ensemble de la population analysée de l'étude A8081007 comprenait 347 patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif. Cent soixante-treize (173) patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe XALKORI (172 patients ont reçu XALKORI) et 174 patients, dans le groupe chimiothérapie (99 patients [58 %] ont reçu le pemetrexed et 72 [42 %], le docétaxel). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'indice fonctionnel ECOG (0-1, 2), de la présence/absence de métastases au cerveau et d'un traitement antérieur ou non par un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant l'EGFR (ITK EGFR). La durée médiane du traitement à l'étude était de 31 semaines dans le groupe XALKORI et de 12 semaines dans le groupe chimiothérapie.

Après la progression de la maladie documentée selon les critères RECIST et confirmée par ÉRI, les patients pouvaient poursuivre le traitement auquel ils avaient été affectés, à la discrétion de l'investigateur, s'ils en tiraient toujours des bienfaits cliniques.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie en début d'étude étaient comparables entre les groupes XALKORI et chimiothérapie aux chapitres du sexe (femmes : 57 vs 55 %), de l'âge médian (51 vs 49 ans), de la race (Blancs : 52 % dans les deux groupes, Asiatiques : 46 vs 45 %), du statut tabagique (fumeurs : 3 vs 5 %, ex-fumeurs : 34 vs 31 % et personnes n'ayant jamais fumé : 62 vs 64 %), de la métastatisation (95 vs 91 %), de la classification histologique de la tumeur (adénocarcinome : 94 vs 92 %), de l'indice fonctionnel (score ECOG de 0 ou 1 : 89 vs 91 %, et score ECOG de 2 : 11 vs 9 %), de la présence de métastases cérébrales (35 % dans les deux groupes) et d'un traitement antérieur par un ITK EGFR (12 % dans les deux groupes).

### **Études à un seul groupe de traitement sur le CPNPC avancé ALK-positif (études A8081001 et A8081005)**

L'emploi de XALKORI (crizotinib) en monothérapie, à raison de 250 mg 2 fois par jour, chez les patients atteints de CPNPC avancé ALK-positif avec ou sans métastases au cerveau a été évalué dans le cadre de deux études multinationales, multicentriques, à un seul groupe de traitement (études A8081001 et A8081005). Les patients admis à ces études avaient déjà suivi un traitement général, à l'exception de 16 patients (13 %) de l'étude A8081001 et de 3 patients de l'étude A8081005, qui n'avaient jamais reçu de traitement général pour un cancer localement avancé ou métastatique. Les patients ont reçu 250 mg de XALKORI 2 fois par jour par voie orale.

Le taux de réponse objective (TRO), laquelle était déterminée par l'investigateur d'après la version 1.0 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), a servi de principal critère d'évaluation de l'efficacité dans ces deux études.

Les paramètres secondaires étaient : la durée de la réponse (DR), le temps écoulé avant la réponse tumorale, le taux de maîtrise de la maladie, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).



Dans l'étude 1001 (n = 119), les caractéristiques démographiques étaient les suivantes : 50 % de femmes; âge médian de 51 ans; indice fonctionnel ECOG initial de 0 ou 1 (87 %) ou 2 (12 %), 62 % de Blancs et 29 % d'Asiatiques; < 1 % de fumeurs, 27 % d'ex-fumeurs et 72 % de personnes n'ayant jamais fumé. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : 96 % de cancers métastatiques, 98 % d'adénocarcinomes, radiothérapie antérieure (57 %), et traitement général antérieur pour un cancer métastatique (0 : 13 %; 1 : 24 %; 2 : 19 %; 3 : 19 %; ≥ 4 : 25 %).

Dans l'étude 1005 (n = 934), les caractéristiques démographiques étaient les suivantes : 57 % de femmes; âge médian de 53 ans; indice fonctionnel ECOG initial de 0 ou 1 (82 %) ou 2 ou 3 (18 %), 52 % de Blancs et 44 % d'Asiatiques; 4 % de fumeurs, 30 % d'ex-fumeurs et 66 % de personnes n'ayant jamais fumé. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : 92 % de cancers métastatiques, 94 % d'adénocarcinome, radiothérapie antérieure (55 %), et traitement général antérieur pour un cancer métastatique (0 : < 1 %; 1 : 27 %; 2 : 34 %; 3 : 20 %; ≥ 4 : 19 %).

### **CPNPC avancé ROS1-positif**

L'emploi de XALKORI en monothérapie pour le traitement du CPNPC avancé ROS1-positif a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique et multinationale à un seul groupe de traitement (étude A8081001). En tout, 53 patients atteints d'un CPNPC avancé ROS1-positif avaient été admis à cette étude à la date limite de collecte des données, soit 46 patients dont le CPNPC avait déjà fait l'objet d'un traitement et 7 patients qui n'avaient jamais reçu de traitement général pour leur CPNPC. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le TRO, déterminé d'après les critères RECIST, et les paramètres d'évaluation secondaires, le temps écoulé avant la réponse tumorale, la DR, la SSP et la SG. Les patients ont reçu 250 mg de XALKORI 2 fois par jour par voie orale.

Les caractéristiques démographiques étaient les suivantes : 57 % de femmes; âge médian de 55 ans; indice fonctionnel ECOG initial de 0 ou 1 (98 %) ou 2 (2 %), 57 % de Blancs et 40 % d'Asiatiques; 25 % d'ex-fumeurs et 75 % de personnes n'ayant jamais fumé. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : 91 % de cancers métastatiques, 96 % d'adénocarcinomes et 13 % de cancers métastatiques n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement général.

## **14.2 Résultats des études**

### **CPNPC avancé ALK-positif**

#### **CPNPC avancé ALK-positif n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement – Étude de phase III à répartition aléatoire (A8081014)**

XALKORI a prolongé la SSP de façon significative comparativement à la chimiothérapie, telle qu'évaluée par ÉRI. La SSP médiane et le TRO des deux schémas de chimiothérapie (pemetrexed-cisplatine et pemetrexed-carboplatine) étaient comparables. D'après l'analyse finale de l'étude A8081014, la SG dans le groupe crizotinib (comparativement à celle observée dans le groupe chimiothérapie) n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Les données d'efficacité recueillies au cours de l'étude de phase III à répartition aléatoire 1014 sont résumées au tableau 12, et les courbes de Kaplan-Meier de la SSP et de la SG sont présentées aux figures 1 et 2.

Sur le plan de la SSP, les bienfaits du traitement par le crizotinib étaient généralement comparables dans l'ensemble des sous-groupes définis selon les caractéristiques initiales des patients, dont l'indice

fonctionnel ECOG, les métastases au cerveau, l'âge, le sexe, le statut tabagique, la classification histologique, le temps écoulé depuis le diagnostic primaire, la race et l'étendue de la maladie.

**Tableau 12 – Résultats relatifs à l'efficacité recueillis au cours de l'étude de phase III à répartition aléatoire 1014 (population entière) chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement\***

| Paramètre de la réponse                               | XALKORI<br>(N = 172)              | Chimiothérapie<br>(N = 171) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| <b>Survie sans progression (d'après l'ÉRI)</b>        |                                   |                             |
| Nombre de patients ayant subi la manifestation, n (%) | 100 (58 %)                        | 137 (80 %)                  |
| Évolution du cancer                                   | 89 (52 %)                         | 132 (77 %)                  |
| Mort  | 11 (6 %)                          | 5 (3 %)                     |
| SSP médiane en mois (IC à 95 %)                       | 10,9 (8,3, 13,9)                  | 7,0 <sup>a</sup> (6,8, 8,2) |
| RRI (IC à 95 %) <sup>b</sup>                          | 0,45 (0,35, 0,60)                 |                             |
| <i>p</i> <sup>c</sup>                                 | < 0,0001                          |                             |
| <b>Survie globale<sup>d</sup></b>                     |                                   |                             |
| Nombre de morts, n (%)                                | 71 (41 %)                         | 81 (47 %)                   |
| SG médiane en mois (IC à 95 %)                        | Non atteinte (45,8, non atteinte) | 47,5 (32,2, non atteinte)   |
| RRI (IC à 95 %) <sup>b</sup>                          | 0,76 (0,55, 1,05)                 |                             |
| <i>p</i> <sup>c</sup>                                 | 0,0978                            |                             |
| <b>Taux de réponse objective (d'après l'ÉRI)</b>      |                                   |                             |
| Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)              | 74 % (67, 81)                     | 45 % <sup>e</sup> (37, 53)  |
| Réponse complète, n (%)                               | 3 (1,7 %)                         | 2 (1,2 %)                   |
| Réponse partielle, n (%)                              | 125 (73 %)                        | 75 (44 %)                   |
| <i>p</i> <sup>f</sup>                                 | < 0,0001                          |                             |
| <b>Durée de la réponse</b>                            |                                   |                             |
| Mois <sup>g</sup> (IC à 95 %)                         | 11,3 (8,1, 13,8)                  | 5,3 (4,1, 5,8)              |

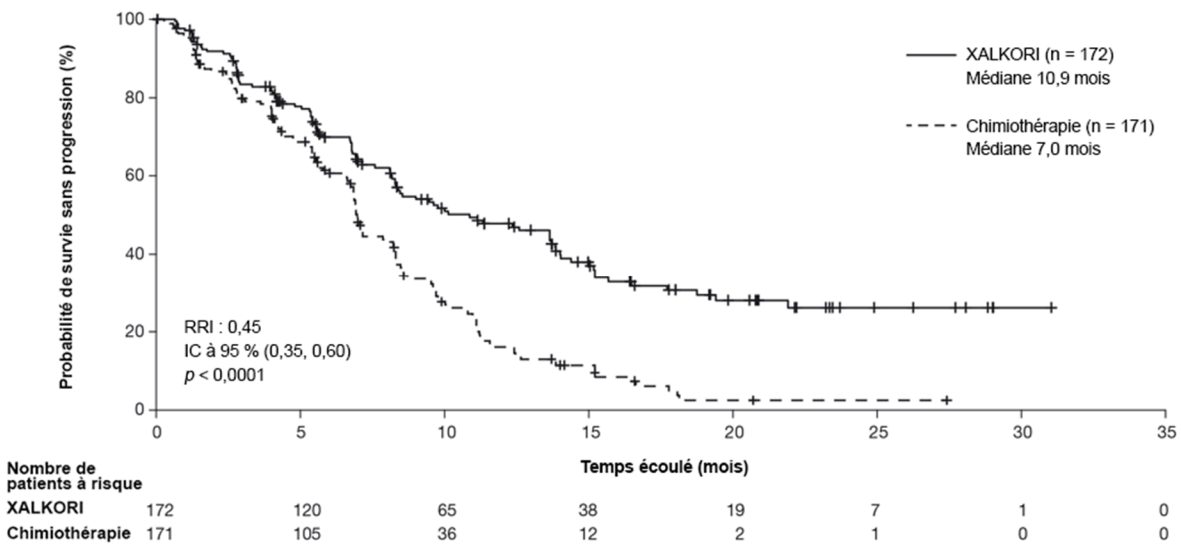
Abréviations : N/n = nombre de patients; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés (*hazard ratio*); ÉRI = évaluation radiologique indépendante; SSP = survie sans progression; SG = survie globale

\* La SSP, le taux de réponse objective et la durée de la réponse sont fondés sur les données recueillies jusqu'au 30 novembre 2013, date limite de collecte des données; la SG est fondée sur les données recueillies lors de la dernière visite des patients, soit le 30 novembre 2016, et représente un suivi médian d'environ 46 mois.

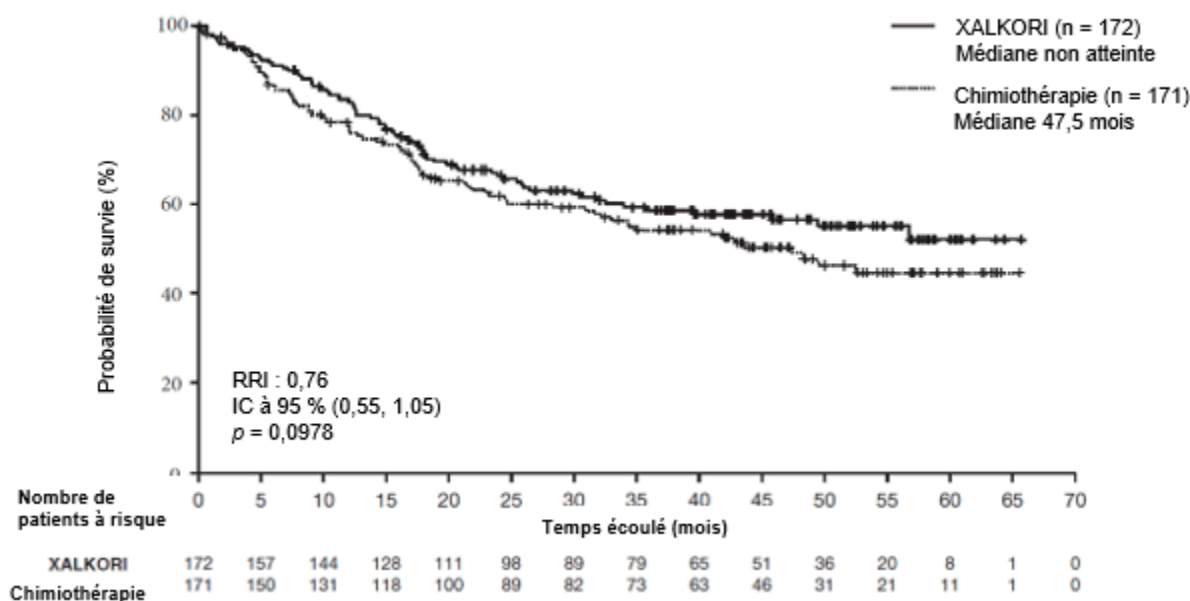
- La durée médiane de la SSP était de 6,9 mois (IC à 95 % : 6,6, 8,3) pour le schéma pemetrexed-cisplatine (RRI = 0,49;  $p < 0,0001$  pour XALKORI, par rapport au schéma pemetrexed-cisplatine) et de 7,0 mois (IC à 95 % : 5,9, 8,3) pour le schéma pemetrexed-carboplatine (RRI = 0,45;  $p < 0,0001$  pour XALKORI par rapport au schéma pemetrexed-carboplatine).
- D'après l'analyse réalisée à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.
- D'après le test de Mantel-Haenszel stratifié (bilatéral).

- d. Mise à jour à la suite de l'analyse finale de la SG. L'analyse de la SG n'a pas été corrigée pour tenir compte de la variable de confusion que pouvait représenter la permutation (144 [84 %] des patients du groupe chimiothérapie ont reçu du crizotinib par la suite).
- e. Le TRO était de 47 % (IC à 95 % : 37, 58) pour le schéma pemetrexed-cisplatine ( $p < 0,0001$  par rapport à XALKORI) et de 44 % (IC à 95 % : 32, 55) pour le schéma pemetrexed-carboplatine ( $p < 0,0001$  par rapport à XALKORI).
- f. D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié (bilatéral).
- g. Estimation par la méthode de Kaplan-Meier.

**Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (déterminée par ÉRI) par groupe de traitement de l'étude de phase III à répartition aléatoire 1014 (ensemble de la population analysée) menée chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement**



**Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude de phase III à répartition aléatoire 1014 (ensemble de la population analysée) menée chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement**



**CPNPC avancé ALK-positif ayant déjà fait l'objet d'un traitement – Étude de phase III à répartition aléatoire (A8081007)**

XALKORI a prolongé la SSP de façon significative comparativement à la chimiothérapie, telle qu'évaluée par ÉRI. La SSP médiane a été de 7,7 mois chez les patients affectés de façon aléatoire au groupe XALKORI et de 3,0 mois chez les patients affectés de façon aléatoire au groupe chimiothérapie. Le nombre d'événements évoquant la progression de la maladie dans le groupe XALKORI était de 100 (58 %), desquels 84 (49 %) étaient attribuables à la progression objective de la maladie et 16 (9 %), au décès sans progression objective. Dans le groupe chimiothérapie, le nombre d'événements évoquant la progression de la maladie était de 127 (73 %), desquels 119 (68 %) étaient attribuables à la progression objective de la maladie et 8 (5 %), au décès sans progression objective. Le rapport des risques instantanés (RRI) était de 0,49, la valeur *p* étant < 0,0001 (test de Mantel-Haenzel bilatéral; RRI basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG initial [0/1 vs 2], de la présence ou de l'absence de métastases au cerveau et d'un traitement antérieur ou non par un ITK EGFR). La SSP médiane chez les patients traités par XALKORI a été de 7,7 mois et de 4,2 mois chez les patients traités par le pemetrexed. Le RRI était de 0,59, la valeur *p* s'établissant à 0,0004 (test de Mantel-Haenzel unilatéral; RRI basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG initial [0/1 vs 2], de la présence ou de l'absence de métastases au cerveau et d'un traitement antérieur ou non par un ITK EGFR). La SSP médiane chez les patients traités par XALKORI a été de 7,7 mois et de 2,6 mois chez les patients traités par le docétaxel. Le RRI était de 0,30, la valeur *p* étant < 0,0001 (test de Mantel-Haenzel unilatéral; RRI basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG initial [0/1 vs 2], de la

présence ou de l'absence de métastases au cerveau et d'un traitement antérieur ou non par un ITK EGFR).

XALKORI a amélioré de façon significative le TRO déterminé par ÉRI comparativement à la chimiothérapie, la valeur  $p$  étant  $< 0,0001$  (test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral, stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG initial [0/1 vs 2], de la présence ou de l'absence de métastases au cerveau et d'un traitement antérieur ou non par un ITK EGFR). Le TRO chez les patients répartis aléatoirement au groupe XALKORI était de 65 % (IC à 95 % : 58 % à 72 %) et de 20 % (IC à 95 % : 14 % à 26 %) chez les patients répartis au groupe chimiothérapie. Le TRO chez les patients traités par XALKORI était de 66 % (IC à 95 % : 58 % à 73 %) et de 29 % (IC à 95 % : 21 % à 39 %) chez les patients traités par le pemetrexed, la valeur  $p$  étant  $< 0,0001$  (test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral, stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG initial [0/1 vs 2], de la présence ou de l'absence de métastases au cerveau et d'un traitement antérieur ou non par un ITK EGFR). Le TRO chez les patients traités par XALKORI était de 66 % (IC à 95 % : 58 % à 73 %) et de 7 % (IC à 95 % : 2 % à 16 %) chez les patients traités par le docétaxel, la valeur  $p$  étant  $< 0,0001$  (test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral, stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG initial [0/1 vs 2], de la présence ou de l'absence de métastases au cerveau et d'un traitement antérieur ou non par un ITK EGFR).

La DR médiane a été de 32,1 semaines (IC à 95 % : 26,4 semaines à 42,3 semaines) dans le groupe XALKORI et de 24,4 semaines (IC à 95 % : 15,0 semaines à 36,0 semaines) dans le groupe chimiothérapie.

D'après l'analyse finale, la SG médiane était de 21,7 mois chez les patients répartis aléatoirement au groupe XALKORI et de 21,9 mois chez les patients répartis au groupe chimiothérapie. Il y a eu 116 événements (67 %) dans le groupe XALKORI et 126 (72 %) dans le groupe chimiothérapie. Le RRI était de 0,85, la valeur  $p$  s'établissant à 0,2291 (test de Mantel-Haenzel bilatéral, basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG initial [0/1 vs 2], de la présence ou de l'absence de métastases au cerveau et d'un traitement antérieur ou non par un ITK EGFR).

Les données sur l'efficacité de l'étude A8081007 sont résumées dans le tableau 13, et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est illustrée à la figure 3.

Sur le plan de la SSP, les bienfaits du traitement par le crizotinib étaient généralement comparables dans l'ensemble des sous-groupes définis selon les caractéristiques initiales des patients, dont l'indice fonctionnel ECOG, les métastases au cerveau, le traitement antérieur ou non par un inhibiteur de l'EGFR, l'âge, le sexe, le statut tabagique, la classification histologique, le temps écoulé depuis le premier diagnostic, la race et l'étendue de la maladie.

**Tableau 13 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude A8081007 chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif (ensemble de la population analysée)**

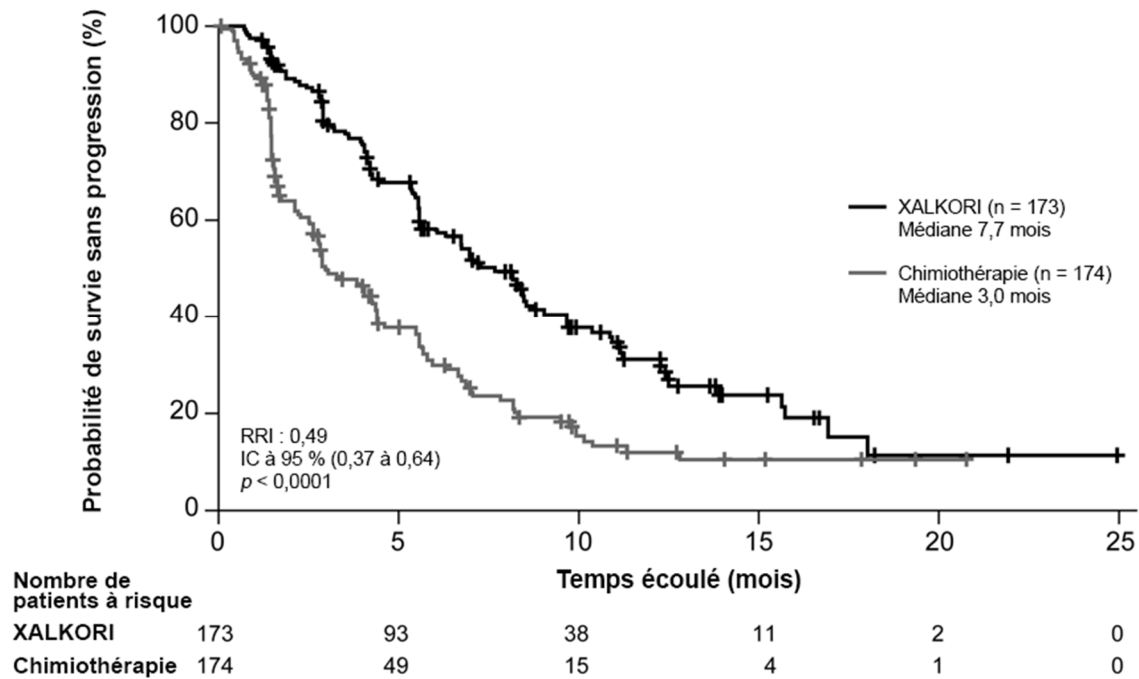
| Paramètre de la réponse                               | XALKORI<br>(N = 173) | Chimiothérapie<br>(N = 174) |
|---|----------------------|-----------------------------|
| <b>Survie sans progression (d'après l'ÉRI)</b>        |                      |                             |
| Nombre de patients ayant subi la manifestation, n (%) | 100 (58 %)           | 127 (73 %)                  |
| Évolution du cancer                                   | 84 (49 %)            | 119 (68 %)                  |
| Mort  | 16 (9 %)             | 8 (5 %)                     |
| SSP médiane en mois (IC à 95 %)                       | 7,7 (6,0, 8,8)       | 3,0 <sup>a</sup> (2,6, 4,3) |
| RRI (IC à 95 %) <sup>b</sup>                          | 0,49 (0,37, 0,64)    |                             |
| <i>p</i> <sup>c</sup>                                 | < 0,0001             |                             |
| <b>Survie globale</b>                                 |                      |                             |
| Nombre de morts, n (%)                                | 116 (67 %)           | 126 (72 %)                  |
| SG médiane en mois (IC à 95 %)                        | 21,7 (18,9, 30,5)    | 21,9 (16,8, 26,0)           |
| RRI (IC à 95 %) <sup>b</sup>                          | 0,85 (0,66, 1,10)    |                             |
| <i>p</i> <sup>c</sup>                                 | 0,2291               |                             |
| <b>Taux de réponse objective (d'après l'ÉRI)</b>      |                      |                             |
| Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)              | 65 % (58, 72)        | 20 % <sup>d</sup> (14, 26)  |
| Réponse complète, n (%)                               | 1 (0,6 %)            | 0                           |
| Réponse partielle, n (%)                              | 112 (65 %)           | 34 (20 %)                   |
| <i>p</i> <sup>e</sup>                                 | < 0,0001             |                             |
| <b>Durée de la réponse</b>                            |                      |                             |
| Médiane <sup>f</sup> , mois (IC à 95 %)               | 7,4 (6,1, 9,7)       | 5,6 (3,4, 8,3)              |

Abréviations : N/n = nombre de patients; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés (*hazard ratio*); ÉRI = évaluation radiologique indépendante; SSP = survie sans progression; SG = survie globale

\* La date limite de collecte des données relatives à la SSP, au taux de réponse objective et à la durée de la réponse (30 mars 2012) différait de la date limite de collecte des données relatives à la SG (31 août 2015).

- La durée médiane de la SSP était de 4,2 mois (IC à 95 % : 2,8 5,7) pour le pemetrexed (RRI = 0,59; *p* = 0,0004 pour XALKORI, par rapport au pemetrexed) et de 2,6 mois (IC à 95 % : 1,6, 4,0) pour le docétaxel (RRI = 0,30; *p* < 0,0001 pour XALKORI par rapport au docétaxel).
- D'après l'analyse réalisée à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.
- D'après le test de Mantel-Haenszel stratifié (bilatéral).
- Le taux de réponse objective était de 29 % (IC à 95 % : 21, 39) pour le pemetrexed (*p* < 0,0001 par rapport à XALKORI) et à 7 % (IC à 95 % : 2, 16) pour le docétaxel (*p* < 0,0001 par rapport à XALKORI).
- D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié (bilatéral).
- Estimation par la méthode de Kaplan-Meier.

**Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (déterminée par ÉRI) par groupe de traitement de l'étude A8081007 (ensemble de la population analysée) menée chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif ayant déjà fait l'objet d'un traitement**



### Études à un seul groupe de traitement sur le CPNPC avancé ALK-positif (études A8081001 et A8081005)

#### Résultats de l'étude A8081001 sur le CPNPC avancé ALK-positif

Pour être admissibles à l'essai clinique A8081001, les patients atteints de CPNPC avancé devaient présenter des tumeurs ALK-positives. Pour le vérifier, on a utilisé diverses analyses effectuées par des laboratoires locaux pour les essais cliniques. À la date de tombée de la collecte des données, l'étude A8081001 comptait 119 patients atteints de CPNPC avancé ALK-positif. La médiane de la durée de traitement était de 31,9 semaines.

Le tableau 14 présente les données sur l'efficacité obtenues dans le cadre de l'étude A8081001. On a relevé 2 réponses complètes confirmées et 69 réponses partielles, soit un taux de réponse objective de 61 % (IC à 95 % : 52 % à 70 %). Une stabilisation de la maladie a été constatée chez 31 patients additionnels, portant le taux de maîtrise de la maladie à la huitième semaine à 79 %. Un taux de réponse tumorale objective de 55 % a été observé durant les 8 premières semaines du traitement. La DR médiane était de 48,1 semaines.

**Tableau 14 – Efficacité du traitement du CPNPC avancé ALK-positif (étude A8081001)**

| Paramètre d'efficacité  | Étude A8081001<br>(N = 119) <sup>a</sup>     |
|---|--|
| Taux de réponse objective <sup>b</sup> (% [IC à 95 %])                | 61 (52 à 70)                                 |
| Temps écoulé avant la réponse tumorale (médiane [extrêmes]), semaines | 7,7 (4 à 40)                                 |
| Durée de la réponse (médiane [extrêmes]), semaines                    | 48,1 (4,1 <sup>+</sup> à 76,6 <sup>+</sup> ) |

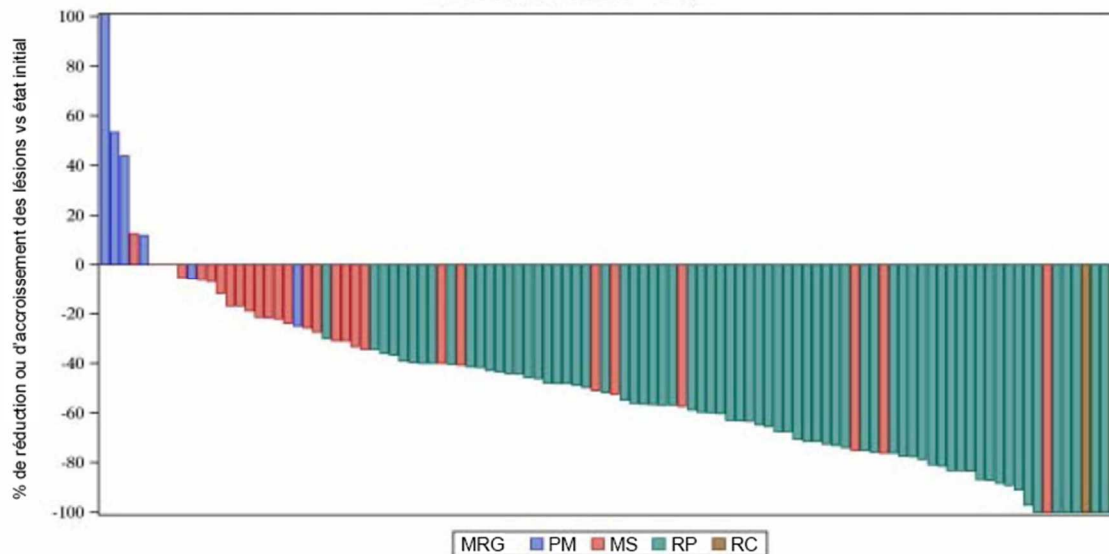
Abréviation : IC = intervalle de confiance

a. Dernière prise de données le 15 septembre 2010.

b. La réponse n'a pas pu être évaluée chez trois des patients.

+ Valeurs censurées.

**Figure 4. Meilleure variation des lésions cibles de chaque patient (en pourcentage, par rapport à l'état initial) d'après les évaluations de l'investigateur – Étude A8081001 (CPNPC ALK-positif) (N\* = 106, dernière prise de données le 15 septembre 2010)**



Abréviations : MRG = meilleure réponse globale; PM = progression de la maladie; MS = maladie stable; RP = réponse partielle; RC = réponse complète; n = nombre de patients; ALK = *Anaplastic lymphoma kinase*; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; \* exclut les patients dont la mort est survenue tôt ou dont les réponses étaient indéterminées



**Tableau 15 – Étude A8081001 : Taux de réponse objective selon le nombre de traitements antérieurs et l'indice fonctionnel ECOG (sujets évaluable quant à l'efficacité, N = 116)**

|  | Taux de réponse globale %<br>(n/N) |
|--|------------------------------------|
| N <sup>bre</sup> de traitements antérieurs*# |                                    |
| 0  | 80,0 (12/15)                       |
| 1  | 57,1 (16/28)                       |
| 2  | 61,9 (13/21)                       |
| 3  | 59,1 (13/22)                       |
| ≥ 4  | 56,7 (17/30)                       |
| Indice fonctionnel ECOG                      |                                    |
| 0  | 53,8 (21/39)                       |
| 1  | 62,9 (39/62)                       |
| 2  | 78,6 (11/14)                       |
| Race   |                                    |
| asiatique                                    | 82,4 (28/34)                       |
| non asiatique                                | 52,4 (43/82)                       |

\* « Traitement antérieur » désigne tout traitement général utilisé contre les métastases.

# Nombre inconnu pour 1 patient

Il faut noter que les bienfaits cliniques de XALKORI n'ont pas été établis chez les patients atteints de CPNPC avancé ALK-négatif; par conséquent, l'emploi de XALKORI n'est pas recommandé chez ces patients.

### Résultats de l'étude A8081005 sur le CPNPC avancé ALK-positif

Les patients de l'étude A8081005, qui étaient atteints de CPNPC avancé, devaient avoir reçu au moins un traitement antérieur et présenter des tumeurs ALK-positives. Pour vérifier si les tumeurs étaient ALK-positives, on a utilisé pour la plupart des patients une technique FISH avec sondes de séparation (*break-apart probes*) mise au point par Vysis et approuvée par Santé Canada (*Vysis ALK Break Apart FISH assay*).

À la date de tombée de la collecte des données, 934 patients atteints de CPNPC avancé ALK-positif avaient été traités par XALKORI dans l'étude A8081005. La médiane de la durée de traitement était de 23 semaines. Après constatation de la progression de la maladie documentée selon les critères RECIST, les patients pouvaient poursuivre le traitement auquel ils avaient été affectés, à la discrétion de l'investigateur, si l'évaluation des bienfaits par rapport aux risques justifiait la poursuite du traitement. Sur 106 patients, 77 (73 %) ont poursuivi le traitement par XALKORI pendant au moins 3 semaines après constatation de la progression de la maladie.

Le tableau 16 présente les données sur l'efficacité obtenues dans le cadre de l'étude A8081005. Dans l'étude A8081005, 765 patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif confirmé par la technique FISH avec sondes de séparation mise au point par Vysis présentaient une réponse évaluable. D'après les évaluations des investigateurs, il y a eu 8 réponses complètes et 357 réponses partielles, soit un TRO de 48 % (IC à 95 % : 44 % à 51 %). Un taux de réponse tumorale objective de 83 % a été observé durant les 12 premières semaines du traitement. La DR médiane était de 47,3 semaines.

**Tableau 16 – Efficacité du traitement du CPNPC avancé ALK-positif (étude A8081005)**

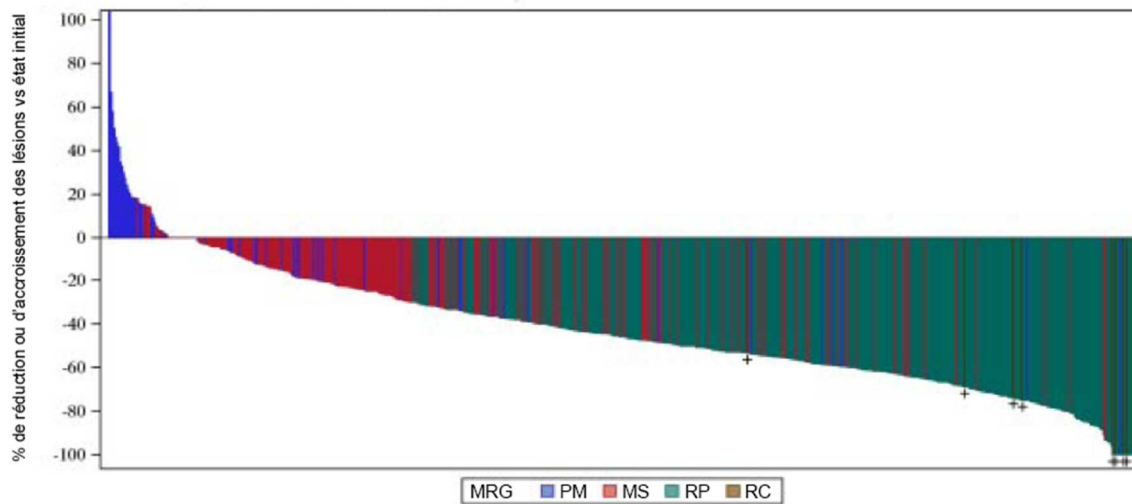
| Paramètre d'efficacité  | Étude A8081005<br>(N = 765) <sup>a</sup> |
|---|--|
| Taux de réponse objective <sup>b</sup> (% [IC à 95 %])                | 48 (44 à 51)                             |
| Temps écoulé avant la réponse tumorale (médiane [extrêmes]), semaines | 6,1 (3 à 49,1)                           |
| Durée de la réponse (médiane [IC à 95 %]), semaines                   | 47,3 (36 à 54)                           |

Abréviation : IC = intervalle de confiance

a. Dernière prise de données le 15 février 2012.

b. La réponse n'a pas pu être évaluée chez 42 patients.

**Figure 5. Meilleure variation des lésions cibles de chaque patient (en pourcentage par rapport à son état initial) d'après les évaluations de l'investigateur – Étude A8081005 – Patients dont la réponse était évaluable (N\* = 660, dernière prise de données le 15 février 2012)**



Abréviations : MRG = meilleure réponse globale; PM = progression de la maladie; MS = maladie stable; RP = réponse partielle; RC = réponse complète

\* Le nombre est fondé sur la population dont la réponse était évaluable (ALK-positif confirmé par la technique FISH), excluant les patients dont la mort est survenue tôt, dont les réponses étaient indéterminées ou dont la maladie n'était pas mesurable. + D'après la version 1.1 des critères RECIST, il est possible que la variation en pourcentage par rapport à l'état initial chez les sujets présentant la meilleure réponse complète dans l'ensemble n'atteigne pas 100 % lorsque les ganglions lymphatiques sont inclus dans les lésions cibles.

Le patient 10041018 a présenté un pourcentage de réponse supérieur à 100 % par rapport aux valeurs initiales.

### **CPNPC avancé ROS1-positif**

Pour être admis à cette étude clinique, les patients devaient être atteints d'un CPNPC avancé ROS1-positif. La présence (ou l'absence) de réarrangements du gène ROS1 dans les échantillons de tissu tumoral a été décelée au moyen d'une technique FISH avec sondes de séparation (*break-apart probes*) mise au point en laboratoire (96 %) ou par RT-PCR (transcription inverse couplée à une réaction de polymérisation en chaîne; 4 %) lors de l'étude. La durée médiane du traitement était de 101 semaines. Il y a eu 5 réponses complètes et 32 réponses partielles, soit un TRO de 70 % (IC à 95 % : 56 %, 82 %). La DR médiane (évaluée par les investigateurs) n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 15,2 mois, non atteinte). La DR médiane établie lors de l'ÉRI était de 18,3 mois (IC à 95 % : 12,7 mois, non atteinte). Un TRO de 51 % a été observé durant les huit premières semaines du traitement. À la date limite de collecte des données, la SSP médiane s'établissait à 19,3 mois (IC à 95 % : 14,8 mois, non atteinte). Les données concernant la SG n'étaient pas encore prêtes à la date limite de collecte des données.

Les données sur l'efficacité obtenues dans le cadre de l'étude A8081001 sur le traitement des patients atteints d'un CPNPC avancé ROS1-positif sont présentées au tableau 17.

**Tableau 17 – Efficacité du traitement du CPNPC avancé ROS1-positif (étude A8081001)**

| <b>Paramètre d'efficacité</b>   | <b>Étude A8081001<br/>(N = 53<sup>a</sup>)</b> |
|---|--|
| TRO (% [IC à 95 %])<br>(évaluation par les investigateurs)                              | 70 (56, 82)                                    |
| TRO <sup>c</sup> (% [IC à 95 %])<br>(évaluation radiologique indépendante)              | 66 (51, 79)                                    |
| DR <sup>b</sup> (médiane [IC à 95 %]), mois (évaluation par les investigateurs)         | NA (15,2, NA)                                  |
| DR <sup>b,c</sup> (médiane [IC à 95 %]), mois<br>(évaluation radiologique indépendante) | 18,3 (12,7, NA)                                |

Abréviations : N = nombre de patients; IC = intervalle de confiance; TRO = taux de réponse objective; NA = non atteinte; DR = durée de la réponse

a. Date limite de collecte des données : 30 novembre 2014

b. Estimation par la méthode de Kaplan-Meier

c. N = 50

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La toxicologie non clinique du crizotinib a été évaluée en profondeur chez le rat et le chien. L'administration de doses multiples de crizotinib a eu des effets toxiques principalement sur les organes cibles suivants : foie (élévation des transaminases hépatiques) et organes gastro-intestinaux, hématopoïétiques, hématologiques et reproducteurs. Lors d'études ayant duré jusqu'à 3 mois, chez des chiens ayant reçu des doses de 5 à 25 mg/kg/jour (exposition allant de sous-thérapeutique à 2 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC), les effets gastro-intestinaux observés cliniquement, sans signe de corrélation histologique, ont été des vomissements et des selles anormales (molles, mucoïdes ou aqueuses/diarrhéiques). On a noté une hypocellularité médullaire (cellules myéloïdes et érythroïdes) ou des débris cellulaires caractéristiques d'un effet toxique chez des rats ayant reçu des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour pendant au moins 1 mois (exposition environ équivalente à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC). Au cours d'études ayant duré jusqu'à 3 mois, une élévation des transaminases hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et/ou gamma-glutamyl-transaminase), sans signe de corrélation histologique, est survenue aux doses de 10 à 250 mg/kg/jour chez le rat et de 5 à 25 mg/kg/jour chez le chien (exposition allant de sous-thérapeutique à 3 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain). Les effets sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles comprenaient une dégénérescence des spermatoocytes pachytènes aux doses  $\geq 50$  mg/kg/jour (exposition environ équivalente à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC) et une nécrose unicellulaire des follicules ovariens chez une seule rate ayant reçu des doses de 500 mg/kg/jour pendant 3 jours (exposition non évaluable). Après 3 mois de traitement, les effets gastro-intestinaux, hématopoïétiques, hépatiques et reproducteurs observés se sont révélés réversibles.

Des rats et des chiens sont morts des suites d'une toxicité limitant la dose (rats : à la dose de 250 mg/kg/jour dans une étude de 90 jours, de 500 mg/kg/jour dans une étude de 7 jours et de 2000 mg/kg/jour dans une étude de 2 jours; chiens : à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour dans une étude de 7 jours avec hausse graduelle de la dose).

Chez le rat, les autres effets associés au crizotinib comprenaient une diminution du poids et de la consommation alimentaire, ainsi qu'une atteinte de la fonction rétinienne, des glandes salivaires et des os longs en croissance. On a également constaté des effets dont la pertinence clinique n'était pas claire, soit une phospholipidose dans plusieurs organes et une exposition significativement plus élevée (de 1,6 à 2,9 fois) chez les rats mâles dans des études à doses multiples de 1 mois et de 3 mois; une tendance semblable a été observée dans une étude de 7 jours menée chez le chien. Des mesures électrorétinographiques ont révélé une diminution du taux d'adaptation à l'obscurité chez des rats ayant reçu des doses de 100 mg/kg/jour pendant 2 et 4 semaines (exposition environ 3 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC). Un gonflement des cellules muqueuses des glandes salivaires survenu après l'administration de 100 mg/kg/jour pendant 3 mois chez des rats (exposition environ 3 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC) s'est avéré partiellement réversible après une période de rétablissement de 2 mois. Un ralentissement de l'ostéogenèse dans les os longs en croissance a été observé chez des rats immatures ayant reçu des doses de 150 mg/kg/jour pendant 28 jours (exposition environ 3 fois supérieure à celle

observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC). Une phospholipidose a été constatée dans plusieurs organes (rein, canal biliaire, intestin, glande hypophyse, prostate, poumon et/ou ganglion lymphatique mésentérique) chez des rats ayant reçu des doses variant de 30 à 250 mg/kg/jour pendant 1 ou 3 mois (exposition équivalant environ à 3 fois celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC). Après une période de rétablissement de 2 mois, une réversibilité complète de la phospholipidose a été observée dans tous les tissus, sauf la prostate et les ganglions lymphatiques mésentériques (le rein n'a pas été évalué), où le nombre et/ou la distribution des macrophages mousseux avaient seulement diminué.

### **Carcinogénèse, mutagenèse, phototoxicité, toxicologie de la reproduction et tératologie**

On n'a pas étudié le potentiel carcinogène du crizotinib.

Le crizotinib s'est avéré génotoxique lors d'un test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains (in vitro) et lors d'un test du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de rat (in vivo). Un test sur les kinétochores a donné des résultats positifs, ce qui laisse supposer qu'un mécanisme aneugène entre en jeu dans cette génotoxicité. La dose à effet nul pour l'aneugénicité a été établie à 100 mg/kg/jour (exposition environ 2 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC). Le crizotinib n'est pas considéré comme mutagène d'après les résultats négatifs des tests de mutation inverse sur des bactéries.

Le crizotinib pourrait avoir un effet phototoxique, un facteur de photo-irritation (FPI) de 3,4 ayant été obtenu lors d'un test de fixation du rouge neutre réalisé in vitro sur des fibroblastes 3T3. Par conséquent, on recommande aux patients de limiter leur exposition au soleil et aux autres sources de rayonnement UV.

Aucune étude n'a été menée sur le crizotinib pour évaluer ses effets sur la fécondité des animaux; néanmoins, on croit que le crizotinib pourrait nuire à la fonction reproductrice et à la fécondité chez l'humain d'après les résultats d'études sur la toxicité de doses multiples menées chez le rat. Les effets observés sur l'appareil reproducteur des mâles comprenaient une dégénérescence des spermatocytes pachytènes chez les rats ayant reçu des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour pendant 28 jours (exposition environ équivalente à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC). Les effets observés sur l'appareil reproducteur féminin comprenaient une nécrose unicellulaire des follicules ovariens chez une rate ayant reçu des doses de 500 mg/kg/jour pendant 3 jours.

Le crizotinib ne s'est pas révélé tératogène chez les rates et les lapines gravides. Une baisse du poids des fœtus a été considérée comme un effet indésirable chez les rates et les lapines ayant reçu, respectivement, des doses de 200 et de 60 mg/kg/jour (exposition environ équivalente à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr XALKORI<sup>MD</sup>

#### Capsules de crizotinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre XALKORI et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur XALKORI sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

XALKORI doit être utilisé sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.

Les effets secondaires graves de XALKORI comprennent :

- des troubles du rythme cardiaque (une prolongation de l'intervalle QT) et une diminution marquée de la fréquence cardiaque (bradycardie);
- des maladies pulmonaires graves, telles qu'une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite pouvant causer la mort;
- des problèmes de foie pouvant causer la mort;
- des problèmes de la vue pouvant causer une perte partielle ou complète de la vision.

XALKORI n'a pas été évalué chez les patients présentant des problèmes rénaux sévères nécessitant une hémodialyse.

#### Pourquoi utilise-t-on XALKORI?

XALKORI est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) causé par un défaut du gène ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) ou du gène ROS1. Chez ces patients, ce cancer est :

- soit localement avancé (qu'on ne peut pas guérir par chirurgie);
- soit métastatique (qui s'est propagé dans d'autres parties du corps).

Les patients devront faire évaluer leur cancer et faire confirmer qu'ils portent un gène ALK ou ROS1 défectueux avant de pouvoir être traités par XALKORI.

#### Comment XALKORI agit-il?

XALKORI pourrait ralentir ou stopper l'évolution du cancer du poumon en contribuant à réduire la taille des tumeurs.

## **Quels sont les ingrédients de XALKORI?**

Ingrédient médicamenteux : crizotinib

Ingrédients non médicinaux : oxyde ferrique noir, phosphate dibasique de calcium anhydre, gélatine, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hydroxyde de potassium, propylène glycol, oxyde ferrique rouge (capsule dosée à 250 mg seulement), gomme laque, dioxyde de silicium, glycolate d'amidon sodique, hydroxyde d'ammonium fort et dioxyde de titane

## **XALKORI se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Capsules : 250 mg et 200 mg

## **N'utilisez pas XALKORI dans les cas suivants :**

- si vous êtes atteint depuis la naissance d'un trouble cardiaque appelé « syndrome congénital du QT long »;
- si vous êtes allergique au crizotinib ou à n'importe lequel des ingrédients de XALKORI.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XALKORI, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- vous êtes atteint d'un trouble cardiaque, par exemple, une maladie cardiaque, une insuffisance cardiaque congestive, une fréquence cardiaque irrégulière ou faible, ou une anomalie du signal électrique appelée « prolongation de l'intervalle QT »;
- vous avez des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT ou de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans;
- vous prenez des médicaments qui ont un effet sur l'activité électrique de votre cœur;
- vous avez des antécédents d'évanouissements;
- la quantité d'électrolytes dans votre sang a changé (taux faible de calcium, de potassium ou de magnésium dans votre sang, etc.);
- vous avez des problèmes de santé (comme les vomissements, la diarrhée ou la déshydratation) qui risquent de changer la quantité d'électrolytes dans votre sang;
- vous avez un trouble de l'alimentation ou suivez une diète stricte;
- vous êtes atteint de diabète, surtout si celui-ci est accompagné de problèmes nerveux;
- vous avez déjà eu des saignements dans le cerveau ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous êtes sujet à la formation de caillots sanguins;
- vous avez des problèmes de rein ou de foie.

## Autres mises en garde

### Le traitement par XALKORI peut causer :

- des problèmes cardiaques, dont la **bradycardie** (fréquence cardiaque faible) et la **prolongation de l'intervalle QT** (trouble du rythme cardiaque).
  - Ces problèmes peuvent causer des baisses de la tension artérielle, des évanouissements, des palpitations (perception que les battements du cœur sont rapides, forts ou irréguliers), des étourdissements ou la mort.
  - Ces problèmes sont plus probables si vous avez une maladie du cœur ou si vous prenez certains autres médicaments.
  - Vous devrez peut-être subir une électrocardiographie (ECG), un test qui permet de mesurer le rythme et l'activité électrique du cœur. D'autres ECG pourraient être nécessaires pendant le traitement. Vous devrez aussi vous prêter à des analyses sanguines.
- des **problèmes de foie** potentiellement mortels.
  - Vous devrez vous prêter à des analyses sanguines qui serviront à vérifier les effets du traitement sur votre foie. Ces analyses seront effectuées avant que vous commenciez à prendre XALKORI, puis toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, et au moins 1 fois par mois par la suite.
- des **problèmes de la vue**, dont les suivants : perte de vision, vision double, apparition d'éclairs de lumière, vision brouillée, sensibilité des yeux à la lumière, apparition de corps flottants ou augmentation de leur nombre. Si vous présentez l'un de ces problèmes, il se pourrait que votre professionnel de la santé vous fasse consulter un spécialiste des yeux.

## Grossesse et allaitement

### Femmes traitées

- Si vous êtes enceinte, pouvez devenir enceinte ou pensez que vous êtes enceinte, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé des risques spécifiques d'un traitement par XALKORI;
- Si vous pouvez devenir enceinte :
  - Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez XALKORI. XALKORI peut avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître.
  - Utilisez une méthode de contraception efficace pendant le traitement par XALKORI et pendant au moins 90 jours après la prise de la dernière dose.
  - Consultez sans tarder votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant votre traitement.
- On ignore si XALKORI passe dans le lait maternel. Avec l'aide de votre professionnel de la santé, vous devrez choisir entre le traitement par XALKORI et l'allaitement, car ils ne sont pas compatibles. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par XALKORI.

### Hommes traités

- Évitez de concevoir un enfant pendant votre traitement par XALKORI.
- Employez une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui est enceinte, qui l'est peut-être ou qui est apte à le devenir. Continuez d'utiliser cette méthode pendant au moins 90 jours après la prise de la dernière dose.



- Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé si votre partenaire tombe enceinte pendant votre traitement.

**Fertilité :** Le traitement par XALKORI peut avoir un effet sur la fertilité (la capacité de concevoir des enfants dans l'avenir) des hommes et des femmes qui le reçoivent.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Évitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous éprouvez de la fatigue ou des étourdissements, ou si votre vision change pendant le traitement par XALKORI.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec XALKORI :**

- des médicaments pour les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques), comme la quinidine et l'amiodarone;
- des médicaments contre la dépression, comme l'amitriptyline et l'imipramine;
- des médicaments pour la psychose, comme le pimozide, la ziprasidone et l'halopéridol;
- des médicaments contre les infections bactériennes et fongiques, comme la rifampine, la rifabutine, l'azithromycine, la clarithromycine, la moxifloxacine, la ciprofloxacine, la pentamidine, le kétoconazole et l'itraconazole;
- des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comme l'atazanavir, le saquinavir, le ritonavir et l'indinavir;
- des médicaments contre la malaria, comme la quinine et la chloroquine;
- des médicaments contre les nausées et les vomissements, comme l'ondansétron, la dompéridone et le dolasétron;
- un médicament utilisé pour soulager la douleur ou traiter la toxicomanie appelé « méthadone »;
- des médicaments anticancéreux, comme le sunitinib, le nilotinib, le lapatinib et le vandétanib;
- des médicaments contre l'asthme, comme le formotérol et le salmétérol;
- des médicaments qui réduisent les taux d'électrolytes (médicaments qui aident à uriner, laxatifs);
- des médicaments contre l'hypertension qui peuvent aussi provoquer un ralentissement du rythme cardiaque, comme le vérapamil, le diltiazem et l'aténolol;
- une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression appelée « millepertuis ».

Ne consommez pas de pamplemousses, de jus de pamplemousse, ni de produits renfermant des extraits de ce fruit, ni de caramboles, de grenades, d'oranges de Séville ou d'autres fruits semblables. Ceux-ci peuvent modifier la quantité de XALKORI présente dans votre organisme.

Vous pouvez continuer à recevoir des vaccins pendant votre traitement par le crizotinib.

### **Comment XALKORI s'administre-t-il?**

- 2 fois par jour, avec ou sans nourriture.
- Les capsules doivent être avalées entières.

Vous ne devez pas écraser, dissoudre ni ouvrir les capsules.

### **Dose habituelle**

- 250 mg, 2 fois par jour
- Si vous avez des problèmes au foie ou aux reins, il se pourrait que votre dose soit réduite.
- Votre professionnel de la santé pourrait changer votre dose si vous présentez des effets secondaires.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de XALKORI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose prévue, sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas plus de 1 dose de XALKORI à la fois pour remplacer une dose oubliée. Lors de la consultation suivante, avisez votre médecin ou l'infirmière de votre oubli.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XALKORI?**

Lorsque vous prenez XALKORI, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Nausées
- Diarrhée
- Constipation
- Maux d'estomac
- Enflure des mains et des pieds
- Fatigue
- Difficulté à dormir
- Faiblesse
- Étourdissements
- Engourdissement, sensation de fourmillement, de picotement, de brûlure ou d'engelure, douleur pulsative et élancement
- Altération du goût
- Diminution de l'appétit
- Toux
- Essoufflement
- Douleurs thoraciques

- Infections respiratoires, p. ex., inflammation des amygdales, mal de gorge, laryngite (inflammation de l'organe de la voix), écoulement nasal et congestion nasale
- Ralentissement de la fréquence cardiaque
- Douleurs abdominales
- Maux de tête
- Fièvre
- Ulcères dans la bouche
- Mal de dos
- Douleurs aux articulations
- Douleurs aux mains, aux pieds, aux bras ou aux jambes
- Éruptions cutanées
- Faible tension artérielle
- Inflammation de l'œsophage (partie du tube digestif qui relie la gorge à l'estomac)

XALKORI peut fausser les résultats des analyses sanguines. Durant votre traitement, votre professionnel de la santé vous demandera de passer des analyses de sang. Les résultats indiqueront l'effet de XALKORI sur votre sang, votre foie et vos reins.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|  | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| <b>TRÈS FRÉQUENT</b>   |   |                   |   |
| <b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse  |   | √                 |   |
| <b>Bradycardie</b> : battements cardiaques anormalement lents  |   | √                 |   |
| <b>Leucopénie et neutropénie</b> (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes rappelant la grippe   |   | √                 |   |
| <b>FRÉQUENT</b>  |   |                   |   |
| <b>Thrombose veineuse profonde</b> (caillot de sang dans une veine profonde d'une jambe ou d'un bras, habituellement) : enflure, douleur, bras ou jambe pouvant être chauds au toucher et rouges                         |   |                   | √   |
| <b>Pneumopathie interstitielle</b> (type de maladie qui entraîne une inflammation ou la formation de cicatrices dans les poumons) et <b>pneumonite</b> (inflammation pulmonaire) : respiration difficile, toux ou fièvre |   | √                 |   |
| <b>Pneumonie</b> (infection des poumons) : douleur à la poitrine provoquée par la respiration ou par la toux, confusion, toux  |   | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|  | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| pouvant s'accompagner d'expectorations (crachats), fatigue, fièvre, transpiration et tremblements, frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement  |   |                   |   |
| <b>Prolongation de l'intervalle QT</b> (trouble du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience, convulsions   |   |                   | √   |
| <b>Vomissements</b>  | √   |                   |   |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>  |   |                   |   |
| <b>Hémorragie cérébrale</b> (saignement dans le cerveau) : apparition soudaine de maux de tête intenses, confusion, nausées et vomissements, convulsions, perte de conscience  |   |                   | √   |
| <b>Problèmes cardiaques pouvant entraîner des battements cardiaques irréguliers</b> : étourdissements, évanouissement, crise convulsive ou malaise à la poitrine   |   | √                 |   |
| <b>Problèmes de foie</b> : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, maux d'estomac, coloration foncée ou brunâtre (comme du thé) de l'urine, nausées ou vomissements, perte de l'appétit, saignements ou formation de bleus plus faciles, démangeaisons, grande fatigue |   | √                 |   |
| <b>Perte de vision</b> : perte de vision partielle ou complète dans un œil ou les deux yeux, vision trouble, vision double, apparition d'éclairs dans le champ de vision, sensibilité des yeux à la lumière, apparition ou plus grand nombre de corps flottants              |   |                   | √   |
| <b>Neutropénie fébrile</b> : fièvre associée à une diminution marquée du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs)   |   | √                 |   |
| <b>Kystes rénaux complexes</b> (poches de liquide dans les reins) : douleurs dans le dos ou le côté et sang dans les urines  |   | √                 |   |
| <b>Insuffisance cardiaque</b> : difficulté à respirer, essoufflement, crachement de sang ou de   |   | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |   |                   |   |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|   | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| mucus rosé, toux, prise de poids rapide, rétention liquidienne ou enflure des chevilles |   |                   |   |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

- Comme tous les médicaments, il faut garder XALKORI hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez XALKORI à la température ambiante, à 25 °C. Ne touchez pas aux capsules XALKORI si elles ont été écrasées ou brisées. XALKORI est offert en capsules pour prévenir tout contact avec l'ingrédient actif.

#### Pour en savoir plus sur XALKORI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 17 avril 2023

Pfizer Canada SRI  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

M.D. de Pfizer Inc.  
Pfizer Canada SRI, licencié  
© Pfizer Canada SRI, 2023