

Information professionnelle

ROCHE

1. Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique)

Alecensa® 150 mg, gélules

2. Composition qualitative et quantitative en substance (s) active (s) et en excipients (énumérer les excipients qui ont une action ou un effet notable)

Principe actif : Alectinib

Excipients: Lactose monohydrate, hydroxypropylcellulose, lauryl sulfate de sodium, carboxyméthylcellulose de calcium, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : carraghénane, chlorure de potassium, dioxyde de titane (E171), cire de carnauba, amidon de maïs, hypromellose, encre rose (oxyde de fer rouge (E172) : 5,0 % ; oxyde de fer jaune (E172) ; laque d'aluminium FD&C bleue N°2 E132 ; cire de carnauba ; gomme laque blanche ; monooléate de glycéryl ; 1-butanol ; alcool éthylique déshydraté.

3. Formes pharmaceutiques et présentation

Boîte de 224 gélules (4 emballages de 56 unités).

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Alecensa est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif), localement avancé ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Généralités

Un test ALK validé est nécessaire pour sélectionner les patients présentant un CPNPC ALK positif. Le statut ALK positif du CPNPC doit avoir été démontré avant l'instauration du traitement de première ligne par Alecensa.

Posologie usuelle

La posologie recommandée d'Alecensa s'élève à 600 mg (quatre gélules de 150 mg chacune) administrés par voie orale deux fois par jour (dose totale quotidienne: 1200 mg) (voir «Pharmacocinétique»).

Durée du traitement

Il est recommandé de traiter le patient par Alecensa jusqu'à progression de la maladie ou toxicité non maîtrisable.

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions

La prise en charge d'effets indésirables peut exiger l'interruption temporaire du traitement par Alecensa, la réduction de la posologie ou l'arrêt complet du traitement. La posologie d'Alecensa doit être réduite par paliers de 150 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance. Le traitement par Alecensa doit être arrêté définitivement si des patients ne tolèrent pas la posologie de 300 mg deux fois par jour.

Le tableau 1 suivant présente des recommandations générales relatives à l'ajustement posologique d'Alecensa.

Tableau 1: Schéma de réduction de la posologie

	Niveau de posologie
Posologie	600 mg deux fois par jour
Première réduction de la posologie	450 mg deux fois par jour
Deuxième réduction de la posologie	300 mg deux fois par jour

Recommandation relative à l'ajustement posologique en cas d'effets indésirables spécifiques**Tableau 2: Recommandations relatives à l'ajustement posologique en cas d'effets indésirables spécifiques (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»)**

Degré	Traitement par Alecensa
Pneumopathie interstitielle/Pneumonite (tous les grades)	Interruption immédiate et arrêt définitif en l'absence d'identification d'autres causes potentielles de pneumopathie interstitielle/pneumonite
Elévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de grade ≥ 3 (> 5 fois LSN) avec bilirubine totale ≤ 2 fois LSN	Interruption temporaire jusqu'au retour aux valeurs initiales ou à un grade ≤ 1 (≤ 3 fois LSN), puis reprise à dose réduite (voir tableau 1)

Elévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de grade ≥ 2 (> 3 fois LSN) avec élévation de la bilirubine totale > 2 fois LSN en cas d'absence de cholestase ou d'hémolyse	Arrêt définitif d'Alecensa
Bradycardie ^a de grade 2 ou de grade 3 (symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale)	<p>Interruption temporaire jusqu'au retour à une bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60/min. Evaluation des médicaments concomitants connus pour provoquer une bradycardie et des médicaments antihypertenseurs.</p> <p>Si un traitement concomitant pouvant contribuer à provoquer une bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprise du traitement à la dose antérieure après le retour à une bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60/min.</p> <p>Si aucun traitement concomitant pouvant contribuer à provoquer une bradycardie n'est identifié, ou si un tel traitement n'est pas arrêté ou sa posologie n'est pas ajustée, reprise du traitement à dose réduite (voir tableau 1) après retour à une bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60/min.</p>
Bradycardie ^a de grade 4 (conséquences engageant le pronostic vital, nécessitant une intervention urgente)	<p>Arrêt définitif si aucun médicament concomitant pouvant contribuer à provoquer une bradycardie n'est identifié.</p> <p>Si un traitement concomitant pouvant contribuer à provoquer une bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprise du traitement à dose réduite (voir tableau 1) après retour à une bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60/min sous surveillance fréquente selon l'indication clinique.</p> <p>En cas de réapparition, arrêt définitif.</p>
Elévation de la CPK > 5 fois LSN	Interruption temporaire jusqu'au retour à la valeur initiale ou à $\leq 2,5$ fois LSN, puis reprise à la dose précédente
Elévation de la CPK > 10 fois LSN ou apparition à deux reprises d'une élévation de la CPK > 5 fois LSN	Interruption temporaire jusqu'au retour à la valeur initiale ou à $\leq 2,5$ fois LSN, puis reprise à dose réduite (voir tableau 1)

Insuffisance rénale de grade 3	Interruption temporaire jusqu'au retour de la créatinine sérique à une valeur $\leq 1,5$ fois LSN, puis reprise à dose réduite
Insuffisance rénale de grade 4	Arrêt définitif d'Alecensa
Suspicion ou confirmation d'anémie hémolytique avec hémoglobine < 10 g/dl (grade ≥ 2)	Arrêter temporairement, jusqu'à la normalisation des valeurs, puis soit poursuivre le traitement à dose réduite (voir tableau 1), soit l'arrêter définitivement.

ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale

^a Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la posologie doit s'élever à 450 mg deux fois par jour par voie orale (dose totale quotidienne: 900 mg) (voir «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Alecensa n'a pas été étudié chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale. L'élimination de l'alectinib par voie rénale étant toutefois négligeable, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir «Pharmacocinétique: Cinétique pour certains groupes de patients»).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique d'Alecensa n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).

Prise retardée

En cas d'oubli d'une dose prévue d'Alecensa, les patients peuvent prendre immédiatement cette dose, sauf si la prochaine dose est prévue dans moins de 6 heures. En cas de vomissements après la prise d'une dose d'Alecensa, les patients doivent prendre la dose suivante à l'horaire initialement prévu.

Mode d'administration

Les gélules d'Alecensa doivent être avalées entières avec un repas et ne doivent être ni ouvertes ni dissoutes.

4.3 Contre-indications

Alecensa est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'alectinib ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciale et précautions d'emploi (pour les médicaments immunologiques, précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administre aux patients, et précaution devant éventuellement être prise par le patient)

Pneumopathie interstitielle/Pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec Alecensa (voir «Effets indésirables»). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie. L'administration d'Alecensa doit être immédiatement interrompue en cas de diagnostic d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite chez des patients. Il convient d'arrêter définitivement l'administration du médicament si aucune autre cause potentielle de pneumopathie interstitielle/pneumonite n'a pu être identifiée (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Hépatotoxicité

Des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ainsi que de la bilirubine de plus de 3 fois la LSN se sont produites chez des patients traités par Alecensa dans le cadre des études cliniques pivots (voir «Effets indésirables»). La plupart de ces événements se sont produits au cours des 3 premiers mois du traitement. Dans les études cliniques pivots, trois patients ayant des élévations de l'ASAT/ALAT de grade 3-4 ont présenté une lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Des élévations concomitantes de l'ALAT ou de l'ASAT correspondant à 3 fois ou plus la LSN et de la bilirubine totale correspondant à 2 fois ou plus la LSN, avec un taux normal de phosphatase alcaline, ont été constatées chez des patients traités par Alecensa dans les études cliniques.

La fonction hépatique (comprenant un dosage de l'ALAT, de l'ASAT et de la bilirubine totale) doit être contrôlée par des analyses de laboratoire avant le début du traitement, puis toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement. Le contrôle doit ensuite être poursuivi à intervalles réguliers, car des événements peuvent aussi se produire après 3 mois; les patients présentant des taux sériques élevés de transaminases et de bilirubine doivent être contrôlés de manière plus étroite. En fonction du degré de sévérité de l'effet indésirable, l'administration d'Alecensa doit être interrompue, puis, le cas échéant, poursuivie à dose réduite ou arrêtée définitivement, comme indiqué au tableau 2 (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Myalgie sévère et élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

Des myalgies ou des douleurs musculo-squelettiques, parmi lesquelles des événements de grade 3, ont été observées dans les études pivots menées avec Alecensa.

Dans les études pivots menées avec Alecensa, des élévations de la CPK, dont des événements de grade 3, se sont produites. Le délai médian jusqu'à une élévation de la CPK de grade 3 était de 14 jours dans les études pivots de phase II (NP28761, NP28673). Dans l'étude pivot de phase III (BO28984), ce délai était de 27,5 jours (voir «Effets indésirables»).

Il convient de demander aux patients de signaler toute douleur, fatigue ou faiblesse musculaire inexplicée. Les taux de CPK doivent être mesurés toutes les 2 semaines au cours du premier mois du traitement et chez les patients signalant des symptômes, selon l'indication clinique. En fonction du degré de sévérité de l'élévation de la CPK, le traitement par Alecensa doit être temporairement suspendu puis repris ou une réduction posologique doit avoir lieu (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Bradycardie

Des bradycardies symptomatiques peuvent se produire lors de l'administration d'Alecensa (voir «Effets indésirables»). Il convient de surveiller la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique (voir «Posologie/Mode d'emploi»). En

cas de survenue d'une bradycardie symptomatique ou d'événements potentiellement mortels chez des patients, il convient de procéder à un réexamen et à une évaluation critique des médicaments concomitants et des éventuels médicaments antihypertenseurs pouvant contribuer à provoquer une bradycardie. Le traitement par Alecensa doit être ajusté comme indiqué au tableau 2 (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Interactions»).

Anémie hémolytique

La survenue d'une anémie hémolytique a été rapportée en lien avec Alecensa (voir «Effets indésirables»). Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dl et qu'il existe une suspicion d'anémie hémolytique, le traitement par Alecensa doit être temporairement arrêté et il convient de procéder aux analyses de laboratoire correspondantes. Si la suspicion d'anémie hémolytique se confirme, le traitement par Alecensa sera soit poursuivi à dose réduite en cas de disparition de l'anémie, soit arrêté de manière définitive (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Insuffisance rénale

Des patients traités par Alecensa dans le cadre des études cliniques pivots déterminantes pour l'homologation du médicament ont présenté une altération de la fonction rénale et dans certains cas même une insuffisance rénale de grade ≥ 3 , dont l'issue a été fatale dans deux cas. Le délai médian jusqu'à l'apparition d'une insuffisance de grade ≥ 3 était de 3,7 mois (intervalle de 0,5 à 14,7 mois). Une insuffisance rénale de grade 4 exige l'arrêt définitif d'Alecensa. Lors d'une insuffisance rénale de grade 3, le traitement par Alecensa doit être temporairement suspendu jusqu'au retour de la créatinine sérique à une valeur $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), puis repris à dose réduite (voir «Posologie/Mode d'emploi», tableau 2).

Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients à risque accru (p. ex. antécédents de diverticulite, métastases du tractus gastro-intestinal, utilisation concomitante de médicaments présentant un risque connu de perforation gastro-intestinale) traités par Alecensa. L'interruption du traitement par Alecensa doit être envisagée chez les patients atteints de perforation gastro-intestinale. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des perforations gastro-intestinales, et il doit leur être demandé de consulter un médecin sans délai en cas de survenue de tels signes et symptômes.

Photosensibilité

Une photosensibilité à la lumière du soleil a été rapportée lors de l'administration d'Alecensa (voir «Effets indésirables»). Il convient de conseiller aux patients de prévenir toute exposition prolongée au soleil pendant la prise d'Alecensa et au moins 7 jours après la fin du traitement. Il convient également de conseiller aux patients d'utiliser un écran solaire à large spectre (contre le rayonnement ultraviolet A et B – UVA et UVB) ainsi qu'un baume à lèvres avec protection solaire (facteur de protection FPS ≥ 50) afin de se protéger en supplément contre tout coup de soleil potentiel.

Toxicité embryo-fœtale

Alecensa peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Une toxicité embryo-fœtale s'est produite sous alectinib lors de l'administration à des rates et des lapines gestantes. Les patientes en âge de procréer ou les femmes en âge de procréer dont le partenaire masculin est traité par Alecensa doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces au cours du traitement et pendant au moins trois mois après la prise de la dernière dose d'Alecensa (voir «Grossesse/Allaitement» et «Données précliniques: Toxicité de reproduction»).

Intolérance au lactose

Les gélules d'Alecensa contiennent du lactose. Les patients souffrant des maladies héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent donc pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Effet de Alecensa sur d'autres médicaments

Substrats du CYP

Les études *in vitro* indiquent que ni l'alectinib ni son métabolite actif principal (M4) n'inhibent le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6 aux concentrations cliniquement significatives. L'alectinib et le M4 induisent une inhibition faible et temps-dépendante du CYP3A4. *In vitro*, l'alectinib affiche un faible potentiel d'induction du CYP3A4 et du CYP2B6 aux concentrations cliniques.

Les résultats d'une étude clinique d'interactions médicamenteuses menée chez des patients atteints d'un CPNPC ALK positif ont montré que des doses multiples d'alectinib n'exerçaient aucun effet sur l'exposition au midazolam (un substrat sensible du CYP3A). Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en cas d'administration simultanée de substrats du CYP3A.

Bien que des études *in vitro* indiquent que l'alectinib est un inhibiteur du CYP2C8, des modélisations pharmacocinétiques basées sur la physiologie (PBPK) laissent supposer que l'alectinib aux concentrations cliniquement significatives ne présente aucun potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques de substrats du CYP2C8 administrés simultanément.

Substrats de la P-gp et de la BCRP

In vitro, l'alectinib et le M4 sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), des transporteurs d'efflux. L'alectinib est donc susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de substrats des protéines de transport P-gp ou BCRP administrés simultanément (une exposition au maximum deux fois plus élevée est attendue). Une surveillance appropriée est recommandée en cas d'administration simultanée d'alectinib et de substrats de la P-gp ou de la BCRP affichant un index thérapeutique étroit (comme la digoxine, le dabigatran, le méthotrexate).

Effet d'autres médicaments sur Alecensa

D'après des données *in vitro*, le CYP3A4 est le principal enzyme qui régule le métabolisme non seulement de l'alectinib, mais aussi du M4, son principal métabolite actif, et le CYP3A contribue à hauteur de 40 à 50 % au métabolisme hépatique total. Le M4 présente une puissance et une activité *in vitro* contre l'ALK similaires à celles de l'alectinib.

Inducteurs du CYP3A

L'administration simultanée de doses orales multiples de 600 mg de rifampicine une fois par jour, un puissant inducteur du CYP3A, et d'une dose orale unique de 600 mg d'alectinib a eu un faible effet sur l'exposition combinée à l'alectinib et au M4 (rapport des moyennes géométriques avec/sans rifampicine [intervalle de confiance à 90 %]: C_{max} : 0,96 [0,88 – 1,05], AUC_{inf} : 0,82 [0,74 – 0,90]). Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en cas d'administration simultanée d'Alecensa et d'inducteurs du CYP3A.

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration simultanée de doses orales multiples de 400 mg de posaconazole deux fois par jour, un puissant inhibiteur du CYP3A, et d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib a eu un faible effet sur l'exposition combinée à l'alectinib et à son métabolite actif, le M4 (rapport des moyennes géométriques avec/sans posaconazole [intervalle de confiance à 90 %]: C_{max} : 0,93 [0,81 – 1,08], AUC_{inf} : 1,36 [1,24 – 1,49]). Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en cas d'administration simultanée d'Alecensa et d'inhibiteurs du CYP3A.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

Bien que la solubilité aqueuse de l'alectinib dépende du pH *in vitro*, une étude clinique d'interaction médicamenteuse portant sur cette question avec 40 mg d'ésoméprazole une fois par jour (un inhibiteur de la pompe à protons) n'a montré aucune conséquence cliniquement significative sur l'exposition combinée à l'alectinib et au M4 lors de la prise recommandée d'alectinib avec de la nourriture. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en cas d'administration simultanée d'Alecensa et d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres médicaments qui augmentent le pH gastrique (comme les antagonistes des récepteurs H2 ou les antiacides).

Effet de protéines de transport sur la cinétique de l'alectinib

D'après les données *in vitro*, l'alectinib n'est pas un substrat de la P-gp. L'alectinib et le M4 ne sont pas non plus des substrats de la BCRP ni du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1/B3. Par contre, le M4 est un substrat de la P-gp. L'alectinib inhibant la P-gp, son administration simultanée avec des inhibiteurs de la P-gp ne devrait pas avoir d'effet significatif sur l'exposition au M4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes et hommes en âge de procréer/Contraception

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours d'un traitement par Alecensa.

Les patientes en âge de procréer ou les femmes en âge de procréer dont le partenaire masculin est traité par Alecensa doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces au cours du traitement et pendant au moins trois mois après la prise de la dernière dose d'Alecensa.

Grossesse

Aucune étude clinique avec Alecensa n'a été réalisée chez des femmes enceintes et l'administration d'Alecensa pendant les contractions et l'accouchement n'a pas été étudiée. Du fait de son mécanisme d'action, Alecensa est susceptible de provoquer des lésions du fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. L'alectinib a provoqué une toxicité embryo-fœtale dans les études chez l'animal (voir «Données précliniques»).

Les patientes ou les femmes dont le partenaire masculin prend Alecensa et qui tombent enceintes au cours du traitement par Alecensa ou dans les 3 mois suivant la prise de la dernière dose doivent contacter leur médecin et être informées des risques de lésions du fœtus.

Allaitement

On ignore si Alecensa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Toutefois, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et que des effets nuisibles pour le nourrisson sont possibles, il convient de conseiller aux mères traitées par Alecensa de renoncer à l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude pour évaluer les effets d'Alecensa sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal. Dans les études toxicologiques générales, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs masculins ou féminins n'a été observé (voir «Données précliniques»).

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

Aucune étude concernant l'effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée.

4.8 Effets indésirables

Études cliniques

Au cours du programme général de développement clinique d'Alecensa, le médicament a été administré à un nombre total de patients estimé à 928 – chez 203 d'entre eux, en aveugle. La sécurité d'Alecensa a été évaluée chez 253 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif ayant reçu la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour dans le cadre des études cliniques pivots de phase II (NP28761, NP28673). La durée d'exposition moyenne à Alecensa s'élevait à 11 mois.

La sécurité d'Alecensa a encore été évaluée chez 152 autres patients atteints de CPNPC ALK positif, traités avec une dose de 600 mg deux fois par jour, dans l'étude de phase III BO28984. La durée d'exposition médiane à Alecensa dans cette étude était de 17,9 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants: constipation (36 %), œdèmes (34 %, y compris œdème périphérique, œdème, œdème généralisé, œdème palpébral, œdème périorbitaire), myalgie (31 %, y compris myalgie et douleurs musculo-squelettiques), nausées (22 %), élévation de la bilirubine (21 %, y compris élévation de la bilirubine dans le sérum, hyperbilirubinémie et élévation de la bilirubine conjuguée), anémie (20 %, y compris anémie et diminution du taux d'hémoglobine) et éruption cutanée (20 %, y compris éruption, éruption maculo-papuleuse, dermatite acnéiforme, érythème, éruption généralisée, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et éruption maculaire).

La liste suivante récapitule les effets indésirables (EI) survenus chez les patients ayant reçu Alecensa dans le cadre des études cliniques (NP28761, NP28673) et de l'étude clinique de phase III BO28984. Les effets indésirables observés dans les études cliniques sont répertoriés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence respective des différents effets indésirables sont définies selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$ et $< 1/1000$), très rares ($< 1/10'000$).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: anémie¹ (20 %[#]; grade 3-4: 4,6 %[#]).

Fréquents: anémie hémolytique².

Affections du système nerveux

Fréquents: dysgueusie³.

Affections oculaires

Très fréquents: troubles visuels⁴ (12 %).

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents: élévation de la créatinine sérique^{#*}, atteinte rénale aiguë^{#*}.

Affections cardiaques

Très fréquents: bradycardie⁵ (11 %[#]).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: pneumopathie interstitielle/pneumonite[#].

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: constipation (36 %), nausées (22 %; grade 3-4: 0,7 %[#]), diarrhée (18 %; grade 3-4: 1,2 %), vomissements (13 %; grade 3-4: 0,4 %).

Fréquents: stomatite^{#6}.

Affections hépatobiliaires

Très fréquents: élévation de la bilirubine⁷ (21 %[#]; grade 3-4: 3,3 %[#]), élévation de l'ASAT (16 %; grade 3-4: 5,3 %[#]), élévation de l'ALAT (15 %[#]; grade 3-4: 4,6 %[#]).

Fréquents: élévation de la phosphatase alcaline.

Occasionnels: lésion hépatique d'origine médicamenteuse⁸.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: éruption cutanée⁹ (20 %; grade 3-4: 0,7 %[#]), réaction de photosensibilité (12 %; grade 3-4: 0,7 %[#]).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: myalgie¹⁰ (31 %; grade 3-4: 1,2 %), élévation de la créatine phosphokinase dans le sang (13 %; grade 3-4: 3,6 %).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: œdèmes¹¹ (34 %; grade 3-4: 0,8 %).

Fréquents: prise de poids[#].

* comprend un événement de grade 5

¹ regroupe des cas d'anémie et de diminution du taux d'hémoglobine

² des cas d'anémie hémolytique ont été rapportés après la mise sur le marché et 2 cas évocateurs d'une anémie hémolytique ont été relevés dans une étude clinique non pivotale, menée chez 87 patients

³ comprend des cas de dysgueusie et d'hypogueusie

⁴ comprend des cas de vision floue, d'altération visuelle, de «mouches volantes», de réduction de l'acuité visuelle, de déficience visuelle et de diplopie

⁵ comprend des cas de bradycardie et de bradycardie sinusale

⁶ comprend des cas de stomatite et d'ulcération buccale

⁷ comprend des cas d'élévation de la bilirubine dans le sérum, d'hyperbilirubinémie et d'élévation de la bilirubine conjuguée

⁸ comprend un patient chez lequel a été signalée une lésion hépatique d'origine médicamenteuse selon le terme MedDRA et un patient chez lequel a été signalée une élévation de l'ASAT et de l'ALAT de grade 4 en présence d'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse, documentée par biopsie hépatique

⁹ comprend des cas d'éruption cutanée, d'éruption maculo-papuleuse, de dermatite acnéiforme, d'érythème, d'éruption cutanée généralisée, d'éruption papuleuse, d'éruption prurigineuse et d'éruption maculaire

¹⁰ comprend des cas de myalgie et de douleurs musculo-squelettiques

¹¹ comprend des cas d'œdèmes périphériques, d'œdèmes, d'œdèmes généralisés, d'œdèmes palpébraux et d'œdèmes périorbitaires

[#] événement et/ou pourcentage rapporté dans l'étude BO28984; N = 152 patients traités par Alecensa; autres événements et/ou pourcentages rapportés dans les études NP28761 et NP28673; N = 253 patients traités par Alecensa

Résultats biologiques anormaux

Tableau 3: Résultats biologiques anormaux, survenus au cours du traitement par Alecensa chez plus de 10 % des patients traités (tous les grades)

Paramètre	Alectinib	
	N = 250*/N = 152 [#]	
	Tous les grades (%)	Grade 3 – 4 (%) ^{o**}
Chimie du sang		
Elévation de la créatinine sérique**	38 [#]	3,4 [#]

Elévation de l'ASAT	53*	6,2 [#]
Elévation de l'ALAT	40 [#]	6,1 [#]
Elévation de la créatine phosphokinase dans le sérum	46*	5,0*
Elévation de la bilirubine dans le sérum	53 [#]	5,5 [#]
Elévation de la phosphatase alcaline	50*	1,2*
Hématologie		
Diminution du taux d'hémoglobine	62 [#]	6,8 [#]

ASAT - aspartate aminotransférase, ALAT - alanine aminotransférase

Remarque: les résultats biologiques anormaux ont été classés selon les CTCAE

* Pourcentage rapporté dans les études NP28761 et NP28673; N = 219 pour la créatine phosphokinase

** Uniquement des patients présentant des élévations de la créatinine sur la base de la définition de la LSN (classification selon les CTCAE)

[#] Pourcentage rapporté dans l'étude BO28984; en cas d'examens biologiques manquants en début d'étude et/ou après le début de l'étude, le patient a été exclu de l'analyse; N = 147 pour la créatinine sérique, l'ALAT et l'hémoglobine; N = 145 pour l'ASAT; N = 146 pour la bilirubine dans le sérum

° Aucun résultat biologique anormal de grade 5 n'a été rapporté

Effets indésirables après commercialisation

Une élévation de la phosphatase alcaline a été rapportée comme effet indésirable en lien avec l'utilisation d'Alecensa, après la commercialisation.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave.

4.9 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)

Aucun surdosage n'a été rencontré dans le cadre des études cliniques NP28761, NP28673 et BO28984.

Traitement

Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de surdosage et recevoir de manière générale un traitement de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique pour un surdosage d'Alecensa.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques (y compris le code ATC)

Code ATC

L01ED03

Mécanisme d'action

L'alectinib est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases ALK et RET. Au cours des études non cliniques, l'inhibition de l'activité de la tyrosine kinase ALK a entraîné un blocage des voies de signalisation en aval, y compris STAT 3 et PI3K/AKT, et a provoqué la mort des cellules tumorales (apoptose).

Au cours des évaluations non cliniques, l'alectinib a présenté une activité *in vitro* et *in vivo* contre les formes de type sauvage et mutant de l'enzyme ALK, y compris contre des mutations responsables de la résistance au crizotinib.

Le principal métabolite de l'alectinib (M4) affiche *in vitro* une puissance et une activité similaires (IC50 dans les tests enzymatiques de 1,9 nmol/l pour l'alectinib et de 1,2 nmol/l pour le M4).

Dans les modèles non cliniques de xénogreffe murins, l'alectinib a provoqué une régression tumorale, tout en prolongeant la survie dans des modèles animaux de tumeurs intracrâniennes.

Efficacité clinique

Cancer du poumon non à petites cellules ALK positif

Patients naïfs d'inhibiteurs de l'ALK

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa ont été évaluées chez des patients atteints d'un CPNPC ALK positif naïfs de traitement, dans le cadre d'une étude randomisée de phase III en ouvert internationale (BO28984). Un test centralisé évaluant la positivité de l'expression de la protéine ALK dans les échantillons tissulaires de tous patients par immunochimie (IHC) avec le test Ventana anti-ALK (D5F3) était requis avant la randomisation dans l'étude.

Au total, cette étude de phase III a inclus 303 patients: 151 patients randomisés dans le bras crizotinib et 152 patients randomisés dans le bras Alecensa. Les sujets du groupe Alecensa ont reçu le médicament par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Les facteurs de stratification pour la randomisation étaient le score ECOG-PS (0/1 vs 2), l'origine ethnique (asiatique vs non asiatique) et les métastases du SNC en début d'étude (oui vs non). L'étude avait pour critère d'évaluation principal la démonstration de la supériorité d'Alecensa par rapport au crizotinib fondée sur la survie sans progression (progression-free survival, PFS), selon le médecin-investigateur et sur la base des critères RECIST 1.1. Pour Alecensa, les caractéristiques démographiques et pathologiques au début de l'étude étaient: âge médian de 58 ans (54 ans pour le crizotinib), 55 % de femmes (58 % pour le crizotinib), 55 % de non asiatiques (54 % pour le crizotinib), 61 % de non-fumeurs depuis toujours (65 % pour le crizotinib), 93 % avec ECOG-PS 0 ou 1 (93 % pour le crizotinib), 97 % au stade IV (96 % pour le crizotinib), 90 % avec un adénocarcinome à l'histologie (94 % pour le crizotinib), 40 % avec des métastases du SNC en début d'étude (38 % pour le crizotinib) et 17 % avec une radiothérapie du SNC antérieure (14 % pour le crizotinib).

Le critère d'évaluation principal a été satisfait lors de l'analyse primaire. Les données d'efficacité de l'étude sont récapitulées dans le tableau 4.

Tableau 4: Résumé des données d'efficacité de l'étude BO28984

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Durée médiane du suivi (mois)	17,6 (intervalle 0,3 – 27,0)	18,6 (intervalle 0,5 – 29,0)
Paramètre d'efficacité principal		
PFS (INV)		
Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%)	102 (68 %)	62 (41 %)

Médiane (mois) [IC à 95 %]	11,1 [9,1; 13,1]	NE [17,7; NE]
HR [IC à 95 %] Log-rank p stratifié	0,47 [0,34; 0,65] p <0,0001	
Paramètres d'efficacité secondaires		
PFS (IRC)* Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%) Médiane (mois) [IC à 95 %]	92 (61 %) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41 %) 25,7 [19,9; NE]
HR [IC à 95 %] Log-rank p stratifié	0,50 [0,36; 0,70] p <0,0001	
Délai jusqu'à la progression dans le SNC (IRC)* (sans PD** systémique antérieure)		
Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
HR selon la cause [IC à 95 %] Log-rank p stratifié	0,16 [0,10; 0,28] p <0,0001	
Incidence cumulée de la progression dans le SNC à 12 mois (IRC) [IC à 95 %]	41,4 % [33,2; 49,4]	9,4 % [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, ***		
Répondeurs, n (%) [IC à 95 %]	114 (75,5 %) [67,8; 82,1]	126 (82,9 %) [76,0; 88,5]
Survie globale*		
Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%)*	40 (27 %)	35 (23 %)
Médiane (mois) [IC à 95 %]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
HR [IC à 95 %]	0,76 [0,48; 1,20]	
Durée de la réponse (duration of response DOR) (INV)	N=114 11,1	N=126 NE

Médiane (mois) [IC à 95 %]	[7,9; 13,0]	[NE; NE]
ORR SNC chez les patients qui avaient des métastases mesurables dans le SNC en début d'étude	N=22	N=21
Répondeurs SNC, n (%) [IC à 95 %]	11 (50,0 %) [28,2; 71,8]	17 (81,0 %) [58,1; 94,6]
CR SNC, n (%)	1 (5 %)	8 (38 %)
DOR SNC, médiane (mois) [IC à 95 %]	5,5 [2,1; 17,3]	17,3 [14,8; NE]

* Critères d'évaluation secondaires clés, hiérarchisés

** Analyse des risques concurrents, avec comme événements concurrents la progression dans le SNC, la progression systémique et le décès

*** 2 patients du bras crizotinib et 6 patients du bras alectinib ont présenté une CR

IC = intervalle de confiance; SNC = système nerveux central; CR = complete response (réponse complète); DOR = duration of response (durée de la réponse); HR = Hazard Ratio; IRC = independent review committee (comité d'examen indépendant); INV = investigator (investigateur); NE = non estimable; ORR = objective response rate (taux de réponse objective); PFS = progression-free survival (survie sans progression); PD = progressive disease (progression de la maladie)

Le bénéfice en termes de PFS était cohérent, aussi bien pour les patients qui présentaient des métastases du SNC en début d'étude (HR = 0,40, IC à 95 %: 0,25-0,64, PFS médiane sous Alecensa = NE, IC à 95 %: 9,2-NE, PFS médiane sous crizotinib = 7,4 mois, IC à 95 %: 6,6-9,6) que pour les patients sans métastases du SNC en début d'étude (HR = 0,51, IC à 95 %: 0,33-0,80, PFS médiane sous Alecensa = NE, IC à 95 %: NE-NE, PFS médiane sous crizotinib = 14,8 mois, IC à 95 %: 10,8-20,3), ce qui indique la supériorité du bénéfice thérapeutique d'Alecensa par rapport au crizotinib dans les deux sous-groupes.

Patients déjà traités par le crizotinib

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa ont été analysées chez des patients atteints d'un CPNPC ALK positif ayant déjà été traités par le crizotinib dans le cadre de deux études cliniques de phase I/II, non contrôlées (NP28761 et NP28673).

Etude NP28761

L'étude NP28761 est une étude de phase I/II multicentrique à un bras, menée auprès de patients atteints d'un CPNPC ALK positif avancé ayant auparavant connu une progression sous crizotinib. En plus du crizotinib, les patients pouvaient aussi avoir reçu une chimiothérapie antérieure. Au total, 87 patients ont été inclus dans la phase II de l'étude. Ces patients ont reçu Alecensa par voie orale à la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Le critère d'évaluation principal était l'évaluation de l'efficacité d'Alecensa à l'aide du taux de réponse objective (ORR) par un comité d'examen central indépendant (IRC) appliquant les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1).

A l'inclusion dans l'étude, 99 % des patients étaient en stade 4, 60 % présentaient des métastases cérébrales et 94 % des patients étaient atteints de tumeurs classifiées comme un adénocarcinome. Parmi les patients inclus à l'étude, 26 % d'entre eux avaient présenté une progression sous le traitement par le crizotinib en monothérapie et chez 74 % des patients, la progression s'était produite sous l'association de crizotinib et d'une chimiothérapie.

Tableau 5: Résumé des données d'efficacité de l'étude NP28761

	Alecensa 600 mg deux fois par jour
Durée médiane du suivi (mois)	17 (Intervalle: 1-29)
Principal paramètre d'efficacité	
ORR (IRC) dans la population RE	N = 67 ^a
Réponse (%)	35 (52,2%)
[IC à 95%] ^b	[39,7%, 64,6%]
Paramètres d'efficacité secondaires	
DOR (IRC)	N = 35
Nombre de patients présentant des événements (%)	20 (57,1%)
Médiane (mois)	14,9
[IC à 95%]	[6,9%, NE]
PFS (IRC)	N = 87
Nombre de patients présentant des événements (%)	58 (66,7%)
Durée médiane (mois)	8,2
[IC à 95%]	[6,3%, 12,6%]

IC = intervalle de confiance; DOR = duration of response (durée de la réponse); IRC = independent review committee (comité d'examen indépendant); NE = non estimable; ORR = objective response rate (taux de réponse objectif); RE = response evaluable (réponse évaluable)

^a 20 patients ne présentaient aucune maladie détectable selon l'IRC et ne sont donc pas intégrés à la population présentant une réponse évaluable par l'IRC

^b Teste l'hypothèse nulle selon laquelle l'ORR est égal à 35% par rapport à l'hypothèse alternative selon laquelle l'ORR n'est pas égal à 35% (limite inférieure de l'intervalle de confiance > 35%)

Etude NP28673

L'étude NP28673 est une étude de phase I/II multicentrique à un bras, menée auprès de patients atteints d'un CPNPC ALK positif avancé ayant auparavant connu une progression sous crizotinib. En plus du crizotinib, les patients pouvaient aussi avoir reçu une chimiothérapie antérieure. Au total, 138 patients ont été inclus dans la phase II de l'étude. Ces patients ont reçu Alecensa par voie orale à la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour. Les co-critères d'évaluation principaux étaient l'évaluation de l'efficacité d'Alecensa à l'aide du taux de réponse objective (ORR) par un comité d'examen central indépendant (IRC) sur la base des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) dans la population totale (avec et sans exposition antérieure à des chimiothérapies cytotoxiques) et chez des patients ayant déjà été exposés à des chimiothérapies cytotoxiques.

A l'inclusion dans l'étude, 99 % des patients étaient en stade 4, 61 % présentaient des métastases cérébrales et 96 % des patients étaient atteints de tumeurs classifiées comme un adénocarcinome. Parmi les patients inclus à l'étude, 20 % d'entre eux avaient présenté une progression sous le traitement par le crizotinib en monothérapie et chez 80 % des patients, la progression s'était produite sous l'association de crizotinib et d'une chimiothérapie.

Tableau 6: Résumé des données d'efficacité de l'étude NP28673

	Alecensa 600 mg deux fois par jour
Durée médiane du suivi (mois)	21 (Intervalle: 1-30)
Principaux paramètres d'efficacité	
ORR (IRC) dans la population RE	N = 122 ^a
Réponse (%)	62 (50,8 %)
[IC à 95 %] ^b	[41,6 %, 60,0 %]
ORR (IRC) chez des patients déjà traités par chimiothérapie	N = 96
Réponse (%)	43 (44,8 %)
[IC à 95 %] ^b	[34,6 %, 55,3 %]
Paramètres d'efficacité secondaires	
DOR (IRC)	N = 62
Nombre de patients présentant des événements (%)	36 (58,1 %)
Médiane (mois)	15,2
[IC à 95 %]	[11,2 %, 24,9 %]
PFS (IRC)	N = 138
Nombre de patients présentant des événements (%)	98 (71,0 %)
Durée médiane (mois)	8,9
[IC à 95 %]	[5,6 %, 12,8 %]

IC = intervalle de confiance; CR = complete response (réponse complète); DCR = disease control rate (taux de contrôle de la maladie); DOR = duration of response (durée de la réponse); IRC = independent review committee (comité d'examen indépendant); NE = non estimable; ORR = objective response rate (taux de réponse objectif); PFS = progression-free survival (survie sans progression); PR = partial response (réponse partielle); RE = response evaluable (réponse évaluable); SD = stable disease (maladie stable)

^a 16 patients ne présentaient aucune maladie détectable au début du traitement selon l'IRC et ne sont donc pas intégrés à la population présentant une réponse évaluable par l'IRC

^b Teste l'hypothèse nulle selon laquelle l'ORR est égal à 35% par rapport à l'hypothèse alternative selon laquelle l'ORR n'est pas égal à 35% (limite inférieure de l'intervalle de confiance > 35%)

^c Analyse exploratoire définie après la clôture de la base de données

^d DCR calculé en intégrant tous les patients ayant obtenu une meilleure réponse globale (BOR) pendant au moins un écart-type (durée minimale de 5 semaines, comme exigé dans le document de base de l'IRC)

Patients atteints de métastases cérébrales au début du traitement

Le tableau 7 présente un aperçu des données d'une analyse cumulée du taux de réponse objective (ORR) et de la survie sans progression (PFS) dans le cadre des études cliniques de phase II NP28761 et NP28673 chez les patients avec ou sans métastases cérébrales au début de l'étude (évaluation par un comité d'examen indépendant, ou IRC).

Tableau 7: Résumé des analyses regroupées de l'ORR et de la PFS chez les patients avec ou sans métastases cérébrales en début de traitement dans le cadre des études NP28761 et NP28673

Paramètres (NP28761 et NP28673)	Alecensa 600 mg deux fois par jour
ORR (IRC) chez les patients présentant des métastases cérébrales en début de traitement (dans la population RE ^a) N répondeurs (%) [IC à 95 %]	N = 113 55 (48,7 %) [39,2 %, 58,3 %]
ORR (IRC) chez les patients ne présentant pas de métastases cérébrales en début de traitement (dans la population RE ^a) N répondeurs (%) [IC à 95 %]	N=76 42 (55,3 %) [43,4 %, 66,7 %]
PFS (IRC) chez les patients présentant des métastases cérébrales en début de traitement Nombre de patients présentant des événements (%) Durée médiane (mois) [IC à 95 %]	N=136 91 (66,9 %) 8,4 [6,1, 11,2]
PFS (IRC) chez les patients ne présentant pas de métastases cérébrales en début de traitement Nombre de patients présentant des événements (%) Durée médiane (mois) [IC à 95 %]	N=89 65 (73,0 %) 8,1 [6,2, 13,0]

IC = Intervalle de confiance; IRC = comité d'examen indépendant (independent review committee); ORR = taux de réponse objective (objective response rate); PFS = survie sans progression (progression-free survival); RE = réponse évaluable (response evaluable)

^a Les patients ne présentaient aucune maladie détectable selon l'IRC et n'ont donc pas été intégrés à la population présentant une réponse évaluable par l'IRC

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques de l'alectinib et de son principal métabolite actif (M4) ont non seulement été caractérisés chez des patients atteints d'un CPNPC ALK positif, mais aussi chez des sujets sains. Les moyennes géométriques (coefficient de variation %) de la C_{max}, la C_{min} et l'AUC_{0-12h} à l'état d'équilibre pour l'alectinib s'élevaient environ à 665 ng/ml (44,3 %), 572 ng/ml (47,8 %) et 7430 ng*h/ml (45,7 %). Les moyennes géométriques de la C_{max}, la C_{min} et l'AUC_{0-12h} à l'état d'équilibre pour le M4 s'élevaient environ à 246 ng/ml (45,4 %), 222 ng/ml (46,6 %) et 2810 ng*h/ml (45,9 %).

Suite à l'administration par voie orale non à jeun de 600 mg deux fois par jour à des patients atteints d'un CPNPC ALK positif, l'alectinib a été rapidement absorbé et a atteint le T_{max} après environ 4 à 6 heures.

L'état d'équilibre de l'alectinib est atteint en l'espace de 7 jours d'administration continue de 600 mg deux fois par jour et reste stable par la suite. Le rapport des moyennes géométriques de l'accumulation, estimé à l'aide d'analyses pharmacocinétiques de population, s'élève à 5,6 pour le schéma posologique de 600 mg

deux fois par jour. Des analyses pharmacocinétiques de population confirment l'hypothèse d'une proportionnalité à la dose de l'alectinib dans l'intervalle de dose de 300 mg à 900 mg non à jeun.

La biodisponibilité absolue de l'alectinib s'élevait à 36,9 % (IC à 90 %: 33,9 %, 40,3 %) non à jeun chez des sujets sains.

L'exposition a triplé après une administration unique par voie orale de 600 mg avec un repas riche en graisses et hautement calorique par rapport à une administration à jeun (rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] combiné pour l'alectinib et le M4: C_{\max} : 3,31 [2,79 – 3,93], AUC_{inf} : 3,11 [2,73 – 3,55]).

Distribution

L'alectinib et son principal métabolite, le M4, sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines (> 99 %) indépendamment de la concentration du médicament. Les rapports moyens entre les concentrations sanguines et plasmatiques de l'alectinib et du M4 s'élevaient *in vitro* à 2,64 et 2,50 aux concentrations cliniquement significatives.

La moyenne géométrique du volume de distribution (V_{ss}) s'élevait à 475 l à l'état d'équilibre pour l'alectinib après administration intraveineuse, ce qui indique une distribution tissulaire extensive.

Métabolisme

Des études *in vitro* relatives au métabolisme ont montré que le CYP3A4 était l'isozyme du CYP principalement responsable de la métabolisation de l'alectinib et de son métabolite principal (M4), lequel, selon les estimations, contribue à hauteur de 40 à 50 % au métabolisme de l'alectinib dans les hépatocytes humains. Les résultats de l'étude du bilan de masse humain ont montré que l'alectinib et le M4 constituaient les principales substances circulant dans le plasma, l'alectinib et le M4 représentant à eux deux environ 76 % de la radioactivité totale dans le plasma. La moyenne géométrique du rapport du métabolite/substance mère s'élève à 0,399 à l'état d'équilibre.

Élimination

Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique d'alectinib marqué au ^{14}C à des sujets sains, la plus grande partie de la radioactivité a été excrétée dans les selles (récupération moyenne: 97,8 %, intervalle de 95,6 % à 100 %) et l'excrétion dans les urines était minimale (récupération moyenne: 0,46 %, intervalle de 0,30 % à 0,60 %). Respectivement 84 % et 5,8 % de la dose étaient excrétés dans les selles sous forme d'alectinib inchangé ou de M4.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente (CL/F) pour l'alectinib s'élevait à 81,9 l/h. La moyenne géométrique des demi-vies d'élimination individuelles estimées s'élevait à 32,5 heures pour l'alectinib. Les valeurs correspondantes pour le M4 s'élevaient à 217 l/h et 30,7 heures

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

L'élimination de l'alectinib s'effectuant principalement par métabolisme hépatique, une hausse des concentrations plasmatiques de l'alectinib et/ou de son métabolite principal actif (M4) peut se produire en cas d'insuffisance hépatique. D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition à l'alectinib et au M4 était similaire chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (valeurs initiales de bilirubine inférieures ou égales à la LSN et concentrations d'ASAT initiales supérieures à la LSN ou valeur initiale de la bilirubine totale supérieure de 1,0 à 1,5 fois la LSN et toute valeur initiale d'ASAT) et chez les

patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN et ASAT inférieure ou égale à la LSN).

L'administration d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) a eu un faible effet d'augmentation sur l'exposition combinée à l'alectinib et au M4 en comparaison avec la même dose administrée à des sujets sains (rapport des moyennes géométriques [intervalle de confiance à 90%] pour les personnes présentant une insuffisance modérée/saines: C_{\max} : 1,16 [0,786 – 1,72]; AUC_{inf} : 1,36 [0,947 – 1,96]). L'administration d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) a, elle, eu un plus fort effet d'augmentation sur l'exposition combinée à l'alectinib et au M4 (rapport des moyennes géométriques [intervalle de confiance à 90%] pour les personnes présentant une insuffisance sévère/saines: C_{\max} : 0,981 [0,517 – 1,86]; AUC_{inf} : 1,76 [0,984 – 3,15]).

Aucun ajustement posologique d'Alecensa n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la posologie doit s'élever à 450 mg deux fois par jour par voie orale (dose totale quotidienne: 900 mg).

Troubles de la fonction rénale

Seules des quantités négligeables d'alectinib inchangé et du métabolite actif (M4) sont excrétées dans les urines (< 0,2 % de la dose administrée). Les données des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée démontrent que la pharmacocinétique de l'alectinib n'est pas modifiée de manière significative en cas d'altération de la fonction rénale. Aucune étude pharmacocinétique formelle ni aucun relevé de données pharmacocinétiques de population n'a été effectué(e) chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'élimination de l'alectinib par voie rénale étant toutefois négligeable, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Patients âgés

L'âge n'a aucun effet sur l'exposition à Alecensa.

Enfants et adolescents

Aucune étude n'a été réalisée sur la pharmacocinétique d'Alecensa dans cette population.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études toxicologiques à dose répétée entraînant une exposition systémique cliniquement pertinente, les organes cibles chez le rat et chez le singe comprenaient notamment le système hématopoïétique, le tractus gastro-intestinal, la glande surrénale et le système hépatobiliaire.

Des anomalies de la morphologie érythrocytaire ont été observées à une exposition systémique supérieure ou égale à 10 % (AUC) de l'exposition attendue chez l'homme à la posologie recommandée. Dans les deux espèces, des extensions de la zone de prolifération dans la muqueuse gastro-intestinale se sont produites, dès que des expositions supérieures ou égales à 20 % de l'exposition (AUC) attendue chez l'homme à la posologie recommandée ont été atteintes. Des hausses de la phosphatase alcaline hépatique (PAL) et de la bilirubine directe, des vacuolisations/une dégénérescence ainsi que des nécroses de l'épithélium biliaire ou une augmentation de volume et des nécroses focales d'hépatocytes ont été observées à des expositions supérieures ou égales à 20 % de l'exposition (AUC) attendue chez l'homme à la posologie recommandée.

En raison de l'augmentation des concentrations tissulaires constatée dans l'organe et du retard d'élimination, les effets observés dans la glande surrénale de rats et de singes (hypertrophie corticale, dépôts lipidiques)

peuvent avoir été directement provoqués par l'alectinib. Des hypertrophies de la corticosurrénale compatible avec une réponse adaptative au stress et à une forte accumulation de substances liées au médicament dans les glandes surrénales de rats ont été observées chez le rat et le singe à des expositions plasmatiques correspondant à 20-60 % de l'exposition plasmatique humaine, conformément à l'AUC, à la posologie recommandée chez l'homme de 600 mg deux fois par jour.

Une hypotension légère a été observée chez le singe à des niveaux d'expositions cliniquement pertinents.

Chez le rat, l'alectinib a traversé la barrière hémato-encéphalique et a présenté une rétention dans le tissu cérébral; les rapports de la concentration du produit radioactif dans le SNC sur la concentration plasmatique 24 heures après l'administration étaient compris entre 0,9 et 1,5.

Carcinogénicité

Aucune étude relative au potentiel carcinogène d'Alecensa n'a été réalisée.

Génotoxicité

L'alectinib n'a présenté *in vitro* aucun effet mutagène au test d'Ames (mutation réverse sur bactéries), mais a entraîné, avec activation métabolique, une légère hausse des aberrations numériques au test cytogénétique *in vitro* sur des cellules pulmonaires de hamster chinois (CHL), ainsi que l'apparition de micronoyaux au test du micronoyau *in vivo* chez le rat. Une ségrégation chromosomique anormale (effet aneugénique) est supposée être le mécanisme d'induction du micronoyau.

Altération de la fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal. Dans les études toxicologiques générales menées sur des rats et des singes, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs masculins ou féminins n'a été observé à des expositions correspondant à au moins 2,6 et 0,5 fois l'exposition systémique attendue (AUC) chez l'homme à la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Toxicité sur la reproduction

Dans les études menées chez des lapines gestantes, une dose maternelle d'alectinib correspondant à 2,7 fois l'exposition systémique attendue (AUC) chez l'homme à la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour a entraîné des pertes embryo-fœtales (fausses couches). Une posologie équivalente administrée à des rates gestantes a donné lieu à des fœtus de petite taille présentant un retard d'ossification ainsi que des anomalies organiques.

Autres données (toxicité locale, phototoxicité, immunotoxicité)

Phototoxicité

L'alectinib absorbe les rayons UV entre 200 et 400 nm et a présenté un potentiel phototoxique au cours d'un test *in vitro* relatif à la photosécurité, mené sur des fibroblastes murins en culture après exposition à un rayonnement UVA.

5.4 Incompatibilités

Sans objet

5.5 Durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient

Durée de validité : 36 mois

5.6 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C.

Conserver le récipient dans son carton pour le protéger de la lumière et de l'humidité.

Conserver hors de portée des enfants.

5.7 Nature du conditionnement primaire

Blister en aluminium

5.8 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

6. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

7. Mise à jour de l'information

Août 2022.

8. Références

AMM 62/2020/DMP/21/NSF du 12/06/2020

RCP Suisse du 09/12/2021