

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alecensa 150 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'alectinib équivalent à 150 mg d'alectinib.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque gélule contient 33,7 mg de lactose (monohydraté) et 6 mg de sodium (laurylsulfate de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule blanche de 19,2 mm de longueur, portant la mention « ALE » imprimée sur la coiffe à l'encre noire et la mention « 150 mg » imprimée sur le corps à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Alecensa est indiqué, en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif).

Alecensa est indiqué en monothérapie dans le traitement du CBNPC avancé ALK-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Alecensa doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Une méthode d'analyse d'ALK validée est nécessaire pour sélectionner les patients présentant un CBNPC avec réarrangement du gène ALK (ALK-positif). Le statut ALK-positif du CBNPC doit être établi avant l'instauration du traitement par Alecensa.

Posologie

La posologie recommandée d'Alecensa est de 600 mg (4 gélules de 150 mg) deux fois par jour au cours d'un repas (posologie quotidienne totale de 1200 mg).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sous-jacente sévère (Child-Pugh C), la posologie initiale recommandée est de 450 mg deux fois par jour au cours d'un repas (posologie quotidienne totale de 900 mg).

Durée de traitement

Le traitement par Alecensa doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Retard ou omission d'une dose

En cas d'omission d'une prise d'Alecensa, la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour compenser une dose omise. En cas de vomissement suite à une dose d'Alecensa, les patients doivent prendre la prochaine dose telle que planifiée.

Adaptations posologiques

La gestion des événements indésirables peut nécessiter une réduction de la posologie, une interruption temporaire ou un arrêt de traitement par Alecensa. La posologie d'Alecensa doit être réduite par palier de 150 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance. Le traitement par Alecensa doit être définitivement arrêté en cas d'intolérance à la dose de 300 mg deux fois par jour.

Les recommandations d'adaptation de la posologie sont décrites dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1 Schéma de réduction de la posologie

Schéma de réduction de la posologie	Palier de dose
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

Tableau 2 Recommandations d'adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables spécifiques (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Grade CTCAE	Traitement par Alecensa
Pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie de tout grade de sévérité	Arrêter immédiatement et définitivement le traitement par Alecensa si aucune autre cause de maladie pulmonaire interstitielle / pneumopathie n'a été identifiée.
Elévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade ≥ 3 (> 5 fois la LSN) avec un taux de bilirubine totale ≤ 2 fois la LSN	Interrompre temporairement le traitement jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un Grade ≤ 1 (≤ 3 fois la LSN), puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).
Elévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade ≥ 2 (> 3 fois la LSN) accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN en l'absence de cholestase ou d'hémolyse	Arrêter définitivement le traitement par Alecensa.

Grade CTCAE	Traitement par Alecensa
Bradycardie ^a de Grade 2 ou de Grade 3 (symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale)	<p>Interrompre temporairement le traitement par Alecensa jusqu'au retour à une bradycardie de Grade £ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm. Evaluer les médicaments concomitants connus pour entraîner une bradycardie, y compris les médicaments antihypertenseurs.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Si un médicament concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre le traitement par Alecensa à la dernière dose administrée dès le retour à une bradycardie de Grade £ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm. •Si aucun traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié, ou si le traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est pas arrêté ou sa posologie modifiée, reprendre le traitement par Alecensa au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) dès le retour à une bradycardie de Grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm.
Bradycardie ^a de Grade 4 (conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention urgente)	<p>Arrêter définitivement le traitement par Alecensa si aucun médicament concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Si un traitement concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté ou sa posologie modifiée, reprendre le traitement au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) dès le retour à une bradycardie de Grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm, avec des contrôles fréquents comme cliniquement indiqué. <p>Arrêter définitivement en cas de récurrence.</p>
Elévation des CPK > 5 fois la LSN	Interrompre temporairement le traitement par Alecensa jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un taux $\leq 2,5$ fois la LSN, puis reprendre le traitement au même palier de dose.
Elévation des CPK > 10 fois la LSN ou deuxième élévation des CPK > 5 fois la LSN	Interrompre temporairement le traitement par Alecensa jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un taux $\leq 2,5$ fois la LSN, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur comme indiqué dans le Tableau 1.

ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CPK = créatinine phosphokinase, CTCAE = National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, LSN = limite supérieure de la normale.

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sous-jacente légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). La posologie initiale recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sous-jacente sévère (Child-Pugh C) est de 450 mg deux fois par jour (posologie quotidienne totale de 900 mg) (voir rubrique 5.2). Pour tous les patients atteints d'insuffisance hépatique, une surveillance appropriée (par exemple, marqueurs de la fonction hépatique) est recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Alecensa n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Cependant, l'élimination de l'alectinib par voie rénale étant négligeable, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les données limitées sur la tolérance et l'efficacité d'Alecensa chez les patients âgés de 65 ans et plus ne suggèrent pas qu'une adaptation posologique soit nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible pour les patients âgés de plus de 80 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients de très haut poids corporel (>130 kg)

Bien que les simulations de pharmacocinétique sur Alecensa n'indiquent pas une faible exposition chez les patients de très haut poids corporel (>130 kg), alectinib est largement distribué et les études cliniques sur alectinib ont inclus des patients de poids corporel entre 36,9 et 123 kg. Aucune donnée n'est disponible pour les patients de poids corporel supérieur à 130 kg.

Mode d'administration

Alecensa est destiné à une administration orale. Les gélules doivent être avalées entières et ne doivent pas être ouvertes ou dissoutes. Elles doivent être prises au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'alectinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pneumopathie interstitielle diffuse / Pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire ont été rapportés lors des essais cliniques avec Alecensa (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie. Alecensa doit être immédiatement interrompu en cas de diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire et doit être définitivement arrêté si aucune autre cause potentielle de pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire n'a été identifiée (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité

Des augmentations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ainsi que des augmentations du taux de bilirubine supérieures à 3 fois la LSN sont survenues chez des patients inclus dans des essais cliniques pivots avec Alecensa (voir rubrique 4.8). La majorité de ces événements est survenue pendant les 3 premiers mois de traitement. Dans les essais cliniques pivots d'Alecensa, il a été rapporté que trois patients avec une augmentation des ASAT ou ALAT de Grade 3-4 avaient des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. Des augmentations simultanées des ALAT et ASAT

supérieures ou égales à 3 fois la LSN et de la bilirubine totale supérieure ou égale à 2 fois la LSN, avec des phosphatases alcalines normales, ont été rapportées chez un patient traité par Alecensa dans les essais cliniques.

La fonction hépatique, comprenant un dosage des ALAT, ASAT et de la bilirubine totale, doit faire l'objet d'une surveillance à l'initiation du traitement puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Par la suite, la surveillance doit être effectuée périodiquement, puisque des événements peuvent survenir au-delà de 3 mois de traitement, avec un test plus fréquent chez les patients qui présentent une augmentation des aminotransférases et de la bilirubine. En fonction de la sévérité des effets indésirables, Alecensa devra être interrompu puis repris au palier de dose inférieur, ou arrêté définitivement tel que décrit dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Myalgie sévère et augmentation des créatines phosphokinases (CPK)

Des myalgies ou des douleurs musculo-squelettiques ont été rapportées chez des patients dans les essais pivots avec Alecensa, y compris des événements de Grade 3 (voir rubrique 4.8).

Une augmentation des CPK a été rapportée dans les essais pivots avec Alecensa, y compris des événements de Grade 3 (voir rubrique 4.8). Le délai médian de survenue des augmentations des CPK de Grade 3 était de 14 jours dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent déclarer toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicables. Le taux des CPK doit être évalué toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement et lorsqu'il est cliniquement indiqué chez des patients déclarant des symptômes. Selon la sévérité de l'augmentation des CPK, Alecensa devra être interrompu, puis repris à la même dose ou à une dose inférieure (voir rubrique 4.2).

Bradycardie

Des cas de bradycardie symptomatique peuvent survenir avec Alecensa (voir rubrique 4.8). La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées si cliniquement indiqué. Une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique (voir rubrique 4.2). Si les patients présentent une bradycardie symptomatique ou des événements menaçant le pronostic vital, l'utilisation de traitements concomitants favorisant la bradycardie et de traitements antihypertenseurs doit être évaluée et le traitement par Alecensa peut être adapté tel que décrit dans le Tableau 2 (voir rubriques 4.2 et 4.5, « Les substrats de la glycoprotéine P (P-gp) » et « Les substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) »).

Photosensibilité

Des cas de photosensibilité à la lumière du jour ont été rapportés après une administration d'Alecensa (voir rubrique 4.8). Il faut conseiller aux patients d'éviter l'exposition prolongée au soleil pendant le traitement par Alecensa, et jusqu'à au moins 7 jours après l'arrêt du traitement. Il faut également conseiller aux patients d'appliquer un écran solaire à large spectre anti-Ultraviolet A(UVA)/Ultraviolet B (UVB) et un baume pour les lèvres (Indice de protection solaire SPF \geq 50) afin de se protéger contre les érythèmes solaires.

Femmes en âge de procréer

Alecensa peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les patientes en âge de procréer recevant Alecensa doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces durant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par Alecensa (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Intolérance au lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Contenu en sodium

Ce médicament contient 48 mg de sodium par dose journalière (1200 mg), ce qui équivaut à 2,4% de la dose journalière maximale de 2 g recommandée par l'OMS pour un adulte.

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

Effets des autres médicaments sur alectinib

D'après les données obtenues *in vitro*, le CYP3A4 est la principale enzyme servant de médiateur sur le métabolisme à la fois d'alectinib et de son principal métabolite actif (M4) et le CYP3A contribue à 40-50% du métabolisme hépatique total. Le métabolite M4 a montré une puissance et une activité similaire *in vitro* contre ALK.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante, une fois par jour, de doses orales multiples de 600 mg de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique de 600 mg d'alectinib a diminué la C_{max} et l' ASC_{inf} d'alectinib de respectivement 51% et 73% et a augmenté la C_{max} et l' ASC_{inf} du métabolite M4 de respectivement 2,20 et 1,79 fois. L'effet sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4 était mineur, réduisant la C_{max} et l' ASC_{inf} de respectivement 4% et 18%. D'après les effets sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'Alecensa et d'inducteurs du CYP3A. Une surveillance appropriée est recommandée pour les patients prenant des inducteurs puissants du CYP3A (incluant notamment la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante, deux fois par jour, de doses orales multiples de 400 mg de posaconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique de 300 mg d'alectinib a augmenté la C_{max} et l' ASC_{inf} d'alectinib de respectivement 1,18 et 1,75 fois, et a réduit la C_{max} et l' ASC du métabolite M4 de respectivement 71% et 25%. L'effet sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4 était mineur, réduisant la C_{max} de 7% et augmentant l' ASC_{inf} de 1,36 fois. D'après les effets sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'Alecensa et d'inhibiteurs du CYP3A. Une surveillance appropriée est recommandée pour les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A (incluant notamment le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, le néfazodone, le pamplemousse ou les oranges amères).

Médicaments augmentant le pH gastrique

Des doses multiples d'ésoméprazole, un inhibiteur de pompe à protons, 40 mg une fois par jour, n'a démontré aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'Alecensa et d'inhibiteurs de la pompe à protons ou autres médicaments augmentant le pH gastrique (par ex : les antagonistes du récepteur H2 ou antiacides).

Effet des transporteurs sur la disposition d'alectinib

Le métabolite M4 est un substrat de la P-gp. Du fait qu'alectinib inhibe la P-gp, il n'est pas attendu que l'administration concomitante avec un inhibiteur de la P-gp ait un effet pertinent sur l'exposition au métabolite M4.

Effets de l'alectinib sur d'autres médicaments

Les substrats de la glycoprotéine P (P-gp)

In vitro, alectinib et son principal métabolite actif M4 sont des inhibiteurs du transporteur d'efflux P-gp. Par conséquent, alectinib peut avoir le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Une surveillance appropriée est recommandée en cas d'administration concomitante d'alectinib avec des substrats de la P-gp (par ex : la digoxine, le dabigatran etexilate, le topotécan, le sirolimus, l'évérolimus, le nilotinib et le lapatinib).

Les substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP)

In vitro, alectinib et son métabolite M4 sont des inhibiteurs du transporteur d'efflux BCRP. Par conséquent, alectinib et son métabolite M4 peuvent avoir le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP co-administrés. Une surveillance appropriée est recommandée en cas d'administration concomitante d'alectinib avec des substrats de la BCRP (par ex : le méthotrexate, le mitoxantrone, le topotécan et le lapatinib).

Les substrats du CYP

In vitro, alectinib et son métabolite M4 montrent une faible inhibition temps-dépendant du CYP3A4 et alectinib présente une faible induction potentielle du CYP3A4 et du CYP2B6 à des concentrations cliniques.

Des doses multiples de 600 mg d'alectinib n'avaient aucune influence sur l'exposition du midazolam (2 mg), un substrat sensible du CYP3A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas de co-administration avec des substrats du CYP3A.

Un risque d'induction du CYP2B6 et d'enzymes régulées par PXR excepté le CYP3A4 ne peut pas être complètement exclu. L'efficacité d'une administration concomitante de contraceptifs oraux peut être réduite.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débuter une grossesse au cours de leur traitement par Alecensa. Les patientes en âge de procréer recevant Alecensa doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces durant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par Alecensa.

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données issues de l'utilisation d'Alecensa chez les femmes enceintes. D'après son mécanisme d'action, Alecensa peut entraîner des malformations fœtales en cas d'administration chez une femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les patientes, enceintes en cours de traitement par Alecensa ou au cours des 3 mois suivant l'arrêt du traitement par Alecensa, doivent contacter leur médecin et être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'alectinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Les mères doivent être averties qu'elles ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par Alecensa.

Fertilité

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'Alecensa sur la fertilité. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâle ou femelle n'a été observé dans les études toxicologiques générales (voir rubrique 5.3).

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

Alecensa a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une attention particulière doit être portée pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, les patients pouvant présenter une bradycardie symptomatique (par ex : syncope, vertige, hypotension) ou des troubles visuels durant le traitement par Alecensa (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à Alecensa chez 405 patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif qui ont participé à un essai clinique de phase III randomisé (BO28984) et à deux essais cliniques de phase II mono-bras (NP28761, NP28763). Ces patients étaient traités à la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour. Dans les essais cliniques de phase II (NP28761, NP28673 ; N=253), la durée médiane d'exposition à Alecensa était de 11 mois. Dans l'essai BO28984 (ALEX ; N=152), la durée médiane d'exposition à Alecensa était de 17,9 mois, alors que la durée médiane d'exposition au crizotinib était de 10,7 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient : constipation (35%), œdème (30%, incluant œdème périphérique, œdème, œdème généralisé, œdème palpébral, œdème périorbital, œdème facial et œdème localisé) et myalgie (28%, incluant myalgies et douleurs musculo-squelettiques).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 3 liste les effets indésirables survenus chez les patients ayant reçu Alecensa au cours de deux essais cliniques de phase II (NP28761, NP28673) et un essai clinique de phase III (BO28984 ; ALEX) et depuis la commercialisation

Les effets indésirables listés dans le tableau 3 sont présentés par classe de système d'organes et par catégorie de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$). Dans chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 3 Effets indésirables signalés chez les patients traités par Alecensa au cours d'essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984 ; N=405) et depuis la commercialisation.

Classe de système d'organes Effets Indésirables (MedDRA)	Alecensa N=405		
	Tout grade (%)	Catégorie de fréquences (tout grade)	Grades 3-4* (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie ¹⁾	17	Très fréquent	3,0
Affections du système nerveux			
Dysgueusie ²⁾	5,2	Fréquent	0,2
Affections oculaires			
Trouble de la vision ³⁾	8,6	Fréquent	0
Affections cardiaques			
Bradycardie ⁴⁾	8,9	Fréquent	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire	0,7	Peu fréquent	0,2
Affections gastro-intestinales			
Constipation	35	Très fréquent	0
Nausées	19	Très fréquent	0,5
Diarrhée	16	Très fréquent	0,7
Vomissements	11	Très fréquent	0,2
Stomatite ⁵⁾	3,0	Fréquent	0

Classe de système d'organes Effets Indésirables (MedDRA)	Alecensa N=405		
	Tout grade (%)	Catégorie de fréquences (tout grade)	Grades 3-4* (%)
Affections hépatobiliaires			
Augmentation de la bilirubinémie ⁶⁾	18	Très fréquent	3,2
Augmentation des ASAT	15	Très fréquent	3,7
Augmentation des ALAT	14	Très fréquent	3,7
Augmentation de la phosphatase alcaline**	6,2	Fréquent	0,2
Lésion hépatique d'origine médicamenteuse ⁷⁾	0,7	Peu fréquent	0,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée ⁸⁾	18	Très fréquent	0,5
Photosensibilité	9,1	Fréquent	0,2
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Myalgie ⁹⁾	28	Très fréquent	0,7
Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase	10	Très fréquent	3,2
Affections du rein et des voies urinaires			
Augmentation de la créatininémie	7,2	Fréquent	0,7*
Lésion rénale aiguë	1,0	Fréquent	1,0*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème ¹⁰⁾	30	Très fréquent	0,7
Investigations			
Augmentation du poids	12	Très fréquent	0,7

* Comprend un événement de Grade 5

** L'augmentation de la phosphatase alcaline a été rapportée depuis la commercialisation et au cours des essais cliniques pivots de phase II et de phase III.

¹⁾ comprend des cas d'anémie et de diminution de l'hémoglobine

²⁾ comprend des cas de dysgueusie et d'hypogueusie

³⁾ comprend des cas de vision trouble, d'atteinte visuelle, de corps flottants vitréens, de diminution de l'acuité visuelle, d'asthénopie et de diplopie

⁴⁾ comprend des cas de bradycardie et de bradycardie sinusale

⁵⁾ comprend des cas de stomatite et d'ulcération buccale

⁶⁾ comprend des cas d'augmentation du taux sanguin de bilirubine, d'hyperbilirubinémie et d'augmentation du taux de bilirubine conjuguée

⁷⁾ comprend deux patients avec une lésion hépatique d'origine médicamenteuse selon le terme MedDRA ainsi qu'un patient avec une augmentation des ALAT et ASAT de Grade 4 qui a une lésion hépatique d'origine médicamenteuse documentée par une biopsie hépatique

⁸⁾ comprend des cas d'éruption cutanée, d'éruption cutanée maculopapuleuse, de dermatite acnéiforme, d'érythème, d'éruption cutanée généralisée, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'éruption cutanée maculeuse et d'éruption cutanée exfoliative.

⁹⁾ comprend des cas de myalgie et de douleur musculo-squelettique.

¹⁰⁾ comprend des cas d'œdème périphérique, d'œdème, d'œdème généralisé, d'œdème palpébral, d'œdème périorbital, d'œdème facial et d'œdème localisé.

Description d'effets indésirables spécifiques

Le profil de tolérance d'Alecensa était globalement cohérent entre l'essai clinique pivot de phase III BO28984 (ALEX) et les essais de phase II (NP28761, NP28673).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse sévères sont survenus chez des patients traités par Alecensa. Dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984), un patient sur les 405 patients traités par Alecensa (0,2%) a développé une pneumopathie interstitielle diffuse de Grade 3. Cet événement a entraîné l'arrêt du traitement par Alecensa. Dans l'essai clinique de phase III BO28984, aucun cas de pneumopathie interstitielle diffuse de Grade 3 ou 4 n'a été observé chez les patients traités par Alecensa versus 2,0% des patients traités par le crizotinib. Il n'y a eu aucun cas de pneumopathie interstitielle diffuse d'issue fatale dans aucun des essais cliniques. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs d'une pneumopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Hépatotoxicité

Dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984) deux patients avec une augmentation des ALAT et des ASAT de Grade 3-4 avaient des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, documentées par une biopsie hépatique. De plus, un patient a présenté une lésion hépatique d'origine médicamenteuse de Grade 4. Deux de ces cas ont entraîné l'arrêt du traitement par Alecensa. Des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été rapportées respectivement chez 15% et 14% des patients traités par Alecensa dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984). La majorité de ces événements était de Grade 1 et 2 et des événements de Grade ≥ 3 ont été rapportés chez 3,7% des patients pour les ASAT et 3,7% des patients pour les ALAT. Les événements sont généralement survenus au cours des trois premiers mois de traitement, ils étaient le plus souvent transitoires et réversibles à l'interruption temporaire du traitement par Alecensa (rapporté chez 1,5% et 3,0% des patients, respectivement) ou à une réduction de la posologie (2,2% et 1,2%, respectivement). Des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT, chez 1,2% et 1,5% des patients respectivement, ont conduit à l'arrêt du traitement par Alecensa. Des augmentations des taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade 3 ou 4 ont chacune été observées chez 5% des patients traités par Alecensa versus 15% et 11% des patients traités par crizotinib dans l'essai clinique de phase III BO28984.

Une augmentation du taux de bilirubine a été rapportée chez 18% des patients traités par Alecensa dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984). La majorité des événements était d'intensité de Grade 1 et 2 ; des événements de Grade 3 ont été rapportés chez 3,2% des patients. Ces événements sont généralement survenus au cours des trois premiers mois de traitement, ils étaient le plus souvent transitoires et la plupart étaient réversibles après modification de la posologie. Chez 5,2% des patients, l'augmentation du taux de bilirubine a conduit à des modifications de posologie et chez 1,5% des patients, l'augmentation du taux de bilirubine a conduit à l'arrêt du traitement par Alecensa. Dans l'essai clinique de phase III BO28984, une augmentation du taux de bilirubine de Grade 3 ou 4 est survenue chez 3,3% des patients traités par Alecensa versus aucun patient traité par le crizotinib.

Une augmentation concomitante des ALAT ou ASAT supérieures ou égales à trois fois la LSN et de la bilirubine totale supérieure ou égale à deux fois la LSN, avec des phosphatases alcalines normales a été rapportée chez un patient (0,2%) traité dans les essais cliniques avec Alecensa.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique y compris les ALAT, ASAT et la bilirubine totale tel que décrit en rubrique 4.4 et doivent être pris en charge tel que recommandé en rubrique 4.2.

Bradycardie

Des cas de bradycardie (8,9%) de Grade 1 ou 2 ont été rapportés chez des patients traités par Alecensa au cours d'essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984). Aucun patient n'a présenté d'événements de Grade 3. Soixante-six des 365 patients (18%) traités par Alecensa ont eu des valeurs de fréquence cardiaque post-dose inférieures à 50 battements par minute (bpm). Dans l'essai clinique de phase III BO28984, 15% des patients traités par Alecensa ont eu des valeurs de fréquence cardiaque inférieures à 50 bpm versus 20% des patients traités par le crizotinib. Les patients développant une bradycardie symptomatique doivent être pris en charge tel que recommandé en rubriques 4.2 et 4.4. Aucun cas de bradycardie n'a entraîné l'arrêt du traitement par Alecensa.

Myalgie sévère et augmentation des CPK

Des cas de myalgie (28%) comprenant des événements de myalgie (22%) et des douleurs musculo-squelettiques (7,4%) ont été rapportés chez des patients traités par Alecensa au cours des essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984). La majorité des événements était de Grade 1 ou 2 et trois patients (0,7%) ont présenté un événement de Grade 3. Compte-tenu de ces effets indésirables, des modifications de la posologie du traitement par Alecensa ont été nécessaires pour seulement deux patients (0,5%). Alecensa n'a pas été arrêté en raison de ces événements de myalgie. Une augmentation des CPK a été rapportée chez 43% des 362 patients des essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984) pour lesquels des données biologiques sur les CPK étaient disponibles avec Alecensa. L'incidence d'une augmentation des CPK de Grade 3 était de 3,7%. Le délai médian de survenue de l'augmentation des CPK de Grade 3 était de 14 jours dans les essais (NP28761, NP28673, BO28984). Des modifications de dose suite à une augmentation des CPK ont été faites chez 3,2% des patients ; aucun arrêt de traitement par Alecensa n'est survenu suite à des élévations des CPK. Des myalgies sévères n'ont pas été rapportées dans l'essai clinique BO28984. L'augmentation des CPK de Grade 3 a été rapportée chez 2,6% des patients traités par Alecensa et 1,3% des patients traités par le crizotinib ; et les délais médians de survenue de l'augmentation des CPK de Grade 3 étaient respectivement de 27,5 jours et 369 jours, dans l'essai clinique pivot de phase III BO28984 (ALEX).

Effets gastro-intestinaux

Des constipations (35%), des nausées (19%), des diarrhées (16%) et des vomissements (11%) étaient les effets gastro-intestinaux (GI) les plus fréquemment rapportés. La plupart de ces événements était de sévérité faible ou modérée ; des événements de Grade 3 ont été rapportés pour les diarrhées (0,7%), les nausées (0,5%) et les vomissements (0,2%). Ces événements n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Alecensa. Le délai médian de survenue des événements de constipations, nausées, diarrhées et/ou vomissements dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984) était de 21 jours. La fréquence de ces effets a diminué après le premier mois de traitement. Dans l'essai clinique de phase III BO28984, un patient (0,2%) a présenté des nausées de Grade 4 dans le bras Alecensa et l'incidence des événements de grade 3 et 4 pour les nausées, vomissements et diarrhées était respectivement de 3,3%, 3,3% et 2,0% dans le bras crizotinib.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et des soins symptomatiques généraux instaurés. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage à Alecensa.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase, Code ATC: L01XE36.

Mécanisme d'action

Alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ALK et RET hautement sélectif et puissant. Dans les études précliniques, l'inhibition de l'activité tyrosine kinase de l'ALK a conduit au blocage en aval des voies de signalisation incluant les récepteurs STAT3 et PI3K/AKT et à l'induction de la mort cellulaire tumorale (apoptose).

Alectinib a démontré une activité *in vitro* et *in vivo* contre les formes mutantes de l'enzyme ALK, dont les mutations responsables de la résistance au crizotinib. Le principal métabolite de l'alectinib (M4) a montré une activité et une puissance *in vitro* similaires.

D'après les données précliniques, l'alectinib n'est pas un substrat de la protéine P-gp ou de la BCRP, chacun étant des transporteurs d'efflux au niveau de la barrière hémato-encéphalique, et est par conséquent en mesure de distribuer et d'être retenu au sein du système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer bronchique non à petites cellules ALK-positif

Patients naïfs de traitement

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa ont été étudiées dans un essai clinique international randomisé de phase III, en ouvert (BO28984, ALEX) chez des patients naïfs de traitement atteints d'un CBNPC ALK-positif. Des tests centralisés évaluant la positivité de l'expression de la protéine ALK dans des échantillons de tissus de tous les patients par immunohistochimie (IHC) avec le kit Ventana anti-ALK (D5F3), étaient requis avant la randomisation dans l'essai.

Un total de 303 patients a été inclus dans l'essai de phase III, 151 patients randomisés dans le bras crizotinib et 152 patients randomisés dans le bras Alecensa, recevant Alecensa par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

L'indice de performance ECOG (0/1 vs. 2), l'origine ethnique (asiatique vs. non asiatique) et les métastases cérébrales à l'inclusion (oui vs. non) étaient des critères de stratification de la randomisation. Le critère principal d'évaluation de l'essai était de montrer la supériorité d'Alecensa versus crizotinib, basée sur la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation de l'investigateur utilisant RECIST1.1. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion dans le bras Alecensa étaient un âge médian de 58 ans (54 ans dans le bras crizotinib), 55% de femmes (58% dans le bras crizotinib), 55% de non asiatiques (54% dans le bras crizotinib), 61% sans antécédent tabagique (65% dans le bras crizotinib), 93% ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (93% dans le bras crizotinib), 97% à un stade IV de la maladie (96% dans le bras crizotinib), 90% ayant une histologie d'adénocarcinome (94% dans le bras crizotinib), 40% ayant des métastases cérébrales à l'inclusion (38% dans le bras crizotinib) et 17% ayant précédemment reçu une radiothérapie au niveau cérébral (14% dans le bras crizotinib).

L'essai a atteint son critère principal lors de l'analyse primaire, montrant une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression par l'investigateur. Les données d'efficacité sont résumées dans le tableau 4 et la courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur est représentée en figure 1.

Tableau 4 Résumé des résultats d'efficacité de l'étude BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alectinib N=152
Durée médiane de suivi (mois)	17,6 (limite 0,3 – 27,0)	18,6 (limite 0,5 – 29,0)
Critères primaires d'efficacité		
Survie Sans Progression (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]
Risque Relatif (HR) [IC à 95%] log rank p-value stratifié		0,47 [0,34 ; 0,65] p<0,0001
Critères secondaires d'efficacité		
Survie Sans Progression (CRI)* Nombre de patients ayant présenté un événement n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Médiane (mois) [IC à 95%]	10,4 [7,7 ; 14,6]	25,7 [19,9 ; NE]
Risque Relatif (HR) [IC à 95%] log rank p-value stratifié		0,50 [0,36 ; 0,70] p<0,0001
Temps de progression cérébrale (CRI)*, ** Nombre de patients ayant présenté un événement n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Rapport de risque instantané cause-spécifique [IC à 95%] log rank p-value stratifié		0,16 [0,10 ; 0,28] p<0,0001
Incidence cumulée à 12 mois de la progression cérébrale (CRI) en % [IC à 95%]	41,4% [33,2 ; 49,4]	9,4% [5,4 ; 14,7]
Taux de réponse objectif (INV)*, *** Répondeurs n (%) [IC à 95%]	114 (75,5%) [67,8 ; 82,1]	126 (82,9%) [76,0 ; 88,5]

	Crizotinib N=151	Alectinib N=152
Survie globale Nombre de patients ayant présenté un événement N (%) Médiane (mois) [IC à 95%] Risque Relatif (HR) [IC à 95%]	40 (27%) NE [NE ; NE]	35 (23%) NE [NE ; NE]
	0,76 [0,48 ; 1,20]	
Durée de Réponse (INV) Médiane (mois) [IC à 95%]	N=114 11,1 [7,9 ; 13,0]	N=126 NE [NE ; NE]
Taux de réponse objectif cérébral chez des patients avec métastases cérébrales mesurables à l'inclusion Répondeurs cérébraux n (%) [IC à 95%] Nombre de réponses cérébrales complètes (%) Durée de réponse cérébrale, médiane (mois) [IC à 95%]	N=22 11 (50,0%) [28,2 ; 71,8] 1 (5%) 5,5 [2,1 ; 17,3]	N=21 17 (81,0%) [58,1 ; 94,6] 8 (38%) 17,3 [14,8 ; NE]
Taux de réponse objectif cérébral chez des patients avec métastases cérébrales mesurables et non mesurables à l'inclusion (CRI) Répondeurs cérébraux n (%) [IC à 95%] Nombre de réponses cérébrales complètes (%) Durée de réponse cérébrale, médiane (mois) [IC à 95%]	N=58 15 (25,9%) [15,3 ; 39,0] 5 (9%) 3,7 [3,2 ; 6,8]	N=64 38 (59,4%) [46,4 ; 71,5] 29 (45%) NE [17,3 ; NE]

* Principaux critères secondaires d'évaluation hiérarchisés

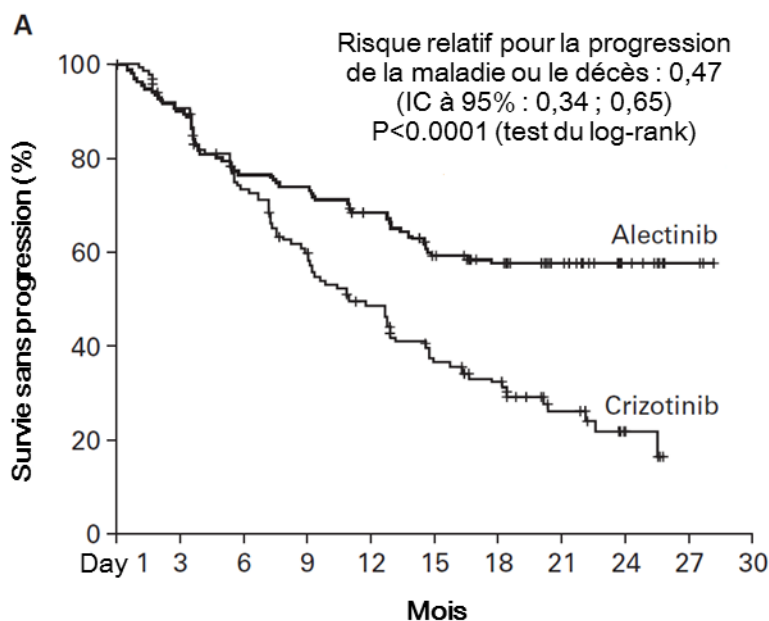
** Analyse de risque compétitive de la progression cérébrale, de la progression systémique et du décès en tant qu'événements compétitifs

*** 2 patients dans le bras crizotinib et 6 patients dans le bras alectinib ont eu une réponse complète

IC = intervalle de confiance ; CRI = comité de revue indépendant ; INV = investigateur ; NE = non estimable

Le bénéfice de la survie sans progression était cohérent pour les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion (HR = 0,40, IC à 95% [0,25 ; 0,64], survie sans progression médiane pour Alecensa = NE, IC à 95% [9,2 ; NE], survie sans progression médiane pour crizotinib = 7,4 mois, IC à 95% [6,6 ; 6,9]) et sans métastase cérébrale à l'inclusion (HR = 0,51, IC à 95% [0,33 ; 0,80], survie sans progression médiane pour Alecensa = NE, IC à 95% [NE ; NE], survie sans progression médiane pour crizotinib = 14,8 mois, IC à 95% [10,8 ; 20,3]), indiquant un bénéfice d'Alecensa sur le crizotinib dans les deux sous-groupes.

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans l'étude BO28984 (ALEX)



Nombre de patients à risque

Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5	
Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3

Patients pré-traités par crizotinib

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa ont été étudiées chez des patients atteints de CBNPC ALK-positif, pré-traités par crizotinib, dans le cadre de deux essais cliniques de phase I/II (NP28673 et NP28761).

NP28673

L'étude NP28673 était une étude de phase I/II mono-bras, multicentrique, conduite chez des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé et ayant préalablement progressé après un traitement par crizotinib. Outre le crizotinib, les patients pouvaient avoir reçu un traitement préalable par chimiothérapie. Un total de 138 patients a été inclus dans la partie phase II de l'étude et a reçu Alecensa par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Le critère principal était d'évaluer l'efficacité d'Alecensa par le taux de réponse objective à partir de l'analyse centralisée du Comité de Revue Indépendant (CRI) utilisant les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1 dans la population générale (avec ou sans exposition préalable à des traitements de chimiothérapie cytotoxique). Le co-critère primaire était d'évaluer le taux de réponse objective à partir de l'analyse centralisée du Comité de Revue Indépendante (CRI) utilisant les critères RECIST version 1.1 chez les patients ayant été préalablement exposés à des traitements de chimiothérapie cytotoxique. Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du taux de réponse objective estimée était au-dessus du seuil pré-spécifié de 35% alors le résultat était considéré comme statistiquement significatif.

La démographie des patients était cohérente avec celle décrite dans la population des CBNPC ALK-positif. Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude étaient constituées de 67% de caucasiens, 26% d'asiatiques, 56% de femmes et l'âge médian était de 52 ans. La majorité des patients n'avait pas d'antécédent tabagique (70%). L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'initiation était de 0 ou 1 chez 90,6% des patients et 2 chez 9,4% des patients. Lors de l'inclusion dans l'étude, 99% des patients présentaient une maladie de stade IV, 61%

présentaient des métastases cérébrales et 96% des tumeurs étaient considérées comme des adénocarcinomes. Parmi les patients inclus dans l'étude, 20% avaient progressé après un traitement préalable par crizotinib et 80% avaient progressé après un traitement par crizotinib et après au moins un traitement de chimiothérapie.

Etude NP28761

L'étude NP28761 était une étude de phase I/II mono-bras, multicentrique, conduite chez des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé et ayant préalablement progressé après un traitement par crizotinib. Outre le crizotinib, les patients pouvaient avoir reçu un traitement préalable de chimiothérapie. Un total de 87 patients était inclus dans la partie phase II de l'étude et a reçu Alecensa par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Le critère principal était d'évaluer l'efficacité d'Alecensa par le taux de réponse objectif à partir de l'analyse centralisée du Comité de Revue Indépendant (CRI) utilisant les critères RECIST version 1.1. Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du taux de réponse objective estimée était au-dessus du seuil pré-spécifié de 35% alors le résultat était considéré comme statistiquement significatif.

La démographie des patients était cohérente avec celle décrite dans la population des CBNPC ALK-positif. Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude étaient constituées de 84% de caucasiens, 8% d'asiatiques, 55% de femmes. L'âge médian était de 54 ans. La majorité des patients n'avait pas d'antécédent tabagique (62%). L'indice de performance ECOG à l'initiation était de 0 ou 1 pour 89,7% des patients et de 2 pour 10,3% des patients. Lors de l'inclusion dans l'étude, 99% des patients présentaient une maladie de stade IV, 60% présentaient des métastases cérébrales et 94% des tumeurs des patients étaient considérées comme des adénocarcinomes. Parmi les patients inclus dans l'étude, 26% avaient progressé après un traitement préalable par crizotinib et 74% avaient progressé après un traitement par crizotinib et après au moins un traitement de chimiothérapie.

Les résultats principaux des études NP28673 et NP28761 sont résumés dans le Tableau 5. Un résumé de l'analyse poolée des critères SNC est présenté dans le Tableau 6.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité des études NP28673 et NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg Deux fois par jour	NP28761 Alecensa 600 mg Deux fois par jour
Durée moyenne de suivi (mois)	21 (limite 1 – 30)	17 (limite 1 – 29)
Critères primaires d'efficacité		
Taux de réponse objective (CRI) dans la population pour laquelle une réponse était évaluable	N=122 ^a	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7% ; 64,6%]
Répondeurs N (%) [IC 95%]	62 (50,8%) [41,6% ; 60,0%]	
Taux de réponse objective (CRI) chez les patients pré-traités par chimiothérapie	N = 96	
Répondeurs N (%) [IC 95%]	43 (44,8%) [34,6% ; 55,3%]	
Critères secondaires d'efficacité		
Durée de la réponse (CRI)	N = 62	N = 35
Nombre de patients ayant présenté un événement N (%)	36 (58,1%)	20 (57,1%)
Médiane (mois) [IC 95%]	15,2 [11,2 ; 24,9]	14,9 [6,9 ; NE]
Survie Sans Progression (CRI)	N = 138	N = 87
Nombre de patients ayant présenté un événement N (%)	98 (71,0%)	58 (66,7)
Durée de la médiane (mois) [IC 95%]	8,9 [5,6 ; 12,8]	8,2 [6,3 ; 12,6]

IC = intervalle de confiance ; CRI = comité de revue indépendant ; NE = non estimable

^a Selon le comité de revue indépendant, 16 patients ne présentaient pas de maladie mesurable à l'initiation et n'ont pas été inclus dans la population pour laquelle une réponse était évaluable.

^b Selon le comité de revue indépendant, 20 patients ne présentaient pas de maladie mesurable à l'initiation et n'ont pas été inclus dans la population pour laquelle une réponse était évaluable.

Les résultats du taux de réponse objective des études NP28673 et NP28761 étaient cohérents dans tous les sous-groupes de patients caractérisés à l'initiation de l'étude, tels que l'âge, le sexe, l'ethnie, le score de performance ECOG, la présence de métastases cérébrales (SNC) et le traitement préalable par chimiothérapie, notamment si l'on considère le faible nombre de patients dans quelques sous-groupes.

Tableau 6 Résumé de l'analyse poolée des critères SNC à partir des études NP28673 et NP28761

Paramètres cérébraux (NP28673 et NP28761)	Alecensa 600 mg deux fois par jour
Patients porteurs de métastases cérébrales mesurables à l'inclusion	N= 50
Taux de réponse objective cérébrale (CRI)	32 (64,0%)
Répondeurs (%)	[49,2% ; 77,1%]
[IC 95%]	11 (22,0%)
Réponse Complète	21 (42,0%)
Réponse Partielle	
Durée de réponse objective cérébrale (CRI)	N=32
Nombre de patients ayant présenté un événement N (%)	18 (56,3%)
Médiane (mois)	11,1
[IC 95%]	[7,6 ; NE]

IC = intervalle de confiance ; CRI = comité de revue indépendante ; NE = non estimable

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Alecensa dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le carcinome du poumon (carcinome à petites cellules et non à petites cellules) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques pour alectinib et son principal métabolite actif (M4) ont été caractérisés chez les patients CBNPC ALK-positif et les sujets sains. Selon les analyses pharmacocinétiques de population, la moyenne géométrique (coefficient de variation %) de l'état d'équilibre de la C_{max} , C_{min} et ASC_{0-12hr} pour alectinib était environ de 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/mL (47,8%) et 7430 ng*h/mL (45,7%), respectivement. La moyenne géométrique de l'état d'équilibre de la C_{max} , C_{min} et ASC_{0-12hr} pour le métabolite M4 était environ de 246 ng/mL (45,4%), 222 ng/mL (46,6%) et 2810 ng*h/mL (45,9%), respectivement.

Absorption

Après l'administration orale d'une dose de 600 mg deux fois par jour avec un repas, chez des patients CBNPC ALK-positif, alectinib était absorbé à un T_{max} après 4 à 6 heures environ.

L'état d'équilibre d'alectinib est atteint dans les 7 jours avec une administration continue de 600 mg deux fois par jour. Le rapport d'accumulation pour le régime posologique de 600 mg deux fois par jour était d'environ 6 fois. L'analyse pharmacocinétique de population soutient la proportionnalité de doses pour alectinib sur l'intervalle de doses allant de 300 à 900 mg à jeun.

La biodisponibilité absolue des gélules alectinib était de 36,9% (IC à 90%: 33,9% ; 40,3%) avec un repas chez des sujets sains.

Après l'administration d'une dose orale unique de 600 mg avec un repas riche en graisses et en calories, l'exposition d'alectinib et du métabolite M4 a triplé par rapport à celle dans des conditions de jeûne (voir rubrique 4.2).

Distribution

Alectinib et son principal métabolite M4 sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines (>99%) indépendamment de la concentration de la substance active. A des concentrations cliniquement significatives, les rapports de concentration moyens sang/plasma *in vitro* d'alectinib et du métabolite M4 sont de 2,64 et 2,50 respectivement.

Le volume de distribution moyen géométrique à l'état d'équilibre (V_{ss}) d'alectinib après administration IV était de 475L, ce qui indique une large distribution tissulaire.

Selon les données *in vitro*, alectinib n'est pas un substrat de la P-gp. Alectinib et le métabolite M4 ne sont pas des substrats de la BCRP ou du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1BI/B3.

Biotransformation

Des études de métabolisme *in vitro* ont montré que le CYP3A4 était le principal isoenzyme impliqué dans le métabolisme d'alectinib et de son principal métabolite M4. Sa contribution est estimée à 40-50% du métabolisme d'alectinib. Les résultats de l'étude du bilan de masse humaine a démontré qu'alectinib et le métabolite M4 étaient les principaux agents circulant dans le plasma, avec 76 % de la radioactivité totale dans le plasma. Le rapport de la moyenne géométrique métabolite/molécule mère à l'état d'équilibre est de 0,399.

Le métabolite M1b a été détecté en tant que métabolite mineur *in vitro* et dans le plasma chez des sujets sains. La formation du métabolite M1b et de son isomère mineur M1a serait probablement catalysée par une association d'isoenzymes du CYP (comprenant des isoenzymes autres que le CYP3A) et des enzymes aldéhyde déshydrogénases.

Des études *in vitro* indiquent que ni alectinib ni son métabolite actif majeur (M4) n'inhibent les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes. Alectinib n'inhibe pas les transporteurs OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2 à des concentrations cliniquement pertinentes *in vitro*.

Élimination

Après administration d'une dose unique d'alectinib marqué au ^{14}C administré par voie orale à des sujets sains, la majorité de la radioactivité a été excrétée dans les fèces (Récupération moyenne : 97,8%) avec une excrétion minimale dans les urines (Récupération moyenne : 0,46 %). Dans les fèces, 84 % et 5,8 % de la dose a été excrétée sous forme inchangée d'alectinib ou du métabolite M4, respectivement.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente (CL / F) d'alectinib était de 81,9 L/ heure. La moyenne géométrique des estimations de demies- vie d'élimination individuelle pour l'alectinib était de 32,5 heures. Les valeurs correspondantes pour le métabolite M4 étaient 217 L/ heure et 30,7 heures, respectivement.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Des quantités négligeables d'alectinib et du métabolite actif M4 sont excrétés sous forme inchangée dans les urines (< 0,2 % de la dose). D'après une analyse pharmacocinétique de population, les expositions à alectinib et au métabolite M4 étaient similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et une fonction rénale normale. La pharmacocinétique d'alectinib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

L'élimination d'alectinib étant principalement métabolisé par le foie, une insuffisance hépatique peut augmenter la concentration plasmatique d'alectinib et/ou son métabolite principal M4. D'après une analyse pharmacocinétique de population, les expositions à alectinib et au métabolite M4 étaient similaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et une fonction hépatique normale.

Après administration d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la C_{max} d'alectinib était identique et l' ASC_{inf} d'alectinib était 2,2 fois plus élevée par rapport aux mêmes paramètres chez des sujets sains appariés. La C_{max} et l' ASC_{inf} de son métabolite M4 ont été respectivement plus basses de 39% et 34%,

conduisant à une exposition combinée à alectinib et à M4 (ASC_{inf}) 1,8 fois plus élevée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère par rapport aux sujets sains appariés.

L'étude de l'insuffisance hépatique a également inclus un groupe de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et une exposition à alectinib modérément plus élevée a été observée dans ce groupe par rapport aux sujets sains appariés. Cependant, les patients du groupe Child-Pugh B n'ont généralement pas présenté d'anomalies de la bilirubine, de l'albumine ou du taux de prothrombine, suggérant qu'ils ne sont pas complètement représentatifs des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avec une capacité métabolique diminuée.

Effets de l'âge, du poids corporel, de l'origine ethnique et du sexe

L'âge, le poids corporel, l'origine ethnique et du sexe n'ont pas eu d'effet clinique significatif sur l'exposition systémique à alectinib et au métabolite M4. Les patients inclus dans les essais cliniques avaient un poids corporel entre 36,9 et 123kg. Aucune donnée n'est disponible pour les patients de très haut poids corporel (>130kg) (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée pour établir le potentiel carcinogène d'Alecensa.

Mutagénicité

Alectinib n'est pas mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames) mais a induit une légère augmentation des aberrations numériques dans le test cytogénétique *in vitro* utilisant des cellules de poumon de hamster chinois (CHL) avec activation métabolique et des micronoyaux dans le test du micronoyau sur la moelle osseuse de rat. Le mécanisme d'induction des micronoyaux était la ségrégation de chromosomes anormaux (aneugénicité) et non un effet clastogène sur les chromosomes.

Insuffisance de la fertilité

Aucune étude de fertilité chez les animaux n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'Alecensa. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâle et femelle n'a été observé dans les études toxicologiques en général. Ces études ont été conduites chez les rats et les singes, à une exposition égale ou supérieure à, respectivement, 2,6 et 0,5 fois l'exposition chez l'Homme, mesurée à partir de l'Aire Sous la Courbe (ASC), à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Tératogénicité

Alectinib a induit des toxicités embryo-fœtales chez des rates et lapines gravides. Chez les rates gravides ; alectinib a induit une perte embryo-fœtale totale (avortement spontané) à des expositions correspondantes à 4,5 fois l'exposition de l'Aire Sous la Courbe humaine ; des petits fœtus au retard d'ossification et des anomalies mineures des organes à des expositions correspondantes à 2,7 fois l'exposition de l'Aire Sous la Courbe humaine. Chez des lapines gravides, alectinib a induit une perte embryo-fœtale, des petits fœtus et a augmenté l'incidence de variations squelettiques à des expositions correspondantes à 2,9 fois l'exposition de l'Aire Sous la Courbe humaine à la dose recommandée.

Autres

Alectinib absorbe les ultra-violets entre 200 et 400 nm et a démontré un potentiel phototoxique dans un test *in vitro* de phototoxicité sur une culture de fibroblastes murins après une irradiation par UVA.

Dans les études toxicologiques à doses répétées, les organes cibles chez les rats et les singes lors d'une exposition cliniquement significative ont inclus, sans être limités à ces systèmes : le système érythroïde, le tractus gastro-intestinal et le système hépatobiliaire.

Une morphologie anormale des érythrocytes a été observée à exposition égale ou supérieure à 10- 60% de l'exposition chez l'homme mesurée à partir de l'Aire Sous la Courbe à la posologie recommandée. L'extension de la zone de prolifération dans la muqueuse gastro-intestinale chez les deux espèces a été observée à exposition égale ou supérieure à 20-120 % de l'exposition chez l'homme mesurée à partir

de l'Aire Sous la Courbe à la posologie recommandée chez les deux espèces. Une augmentation de la phosphatase alcaline hépatique (PAL) et de la bilirubine directe ainsi que de la vacuolisation / dégénérescence / nécrose des épithéliums des canaux biliaires et l'élargissement / nécrose focale des hépatocytes ont été observées chez les rats et / ou singes à exposition égale ou supérieure à 20-30% de l'exposition chez l'homme mesurée à partir de l'Aire Sous la Courbe à la posologie recommandée.

Un effet hypotenseur léger a été observé chez les singes à expositions cliniquement significatives.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Hydroxypropylcellulose
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium
Carmellose calcique

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Carraghénanes
Chlorure de potassium
Dioxyde de titane (E171)
Amidon de maïs
Cire de carnauba

Encre d'impression

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque d'aluminium carmin d'indigo(E132)
Cire de carnauba
Gomme laquée blanche
Monooléate de glyceryle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées :

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Flacons :

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (Polyamide/Alu/PVC/Alu) en aluminium/aluminium contenant 8 gélules.
Taille de conditionnement : 224 (4 boîtes de 56) gélules.

Flacon PEHD muni d'une fermeture de sécurité enfant et d'un déshydratant intégré.
Taille de conditionnement : 240 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1169/001
EU/1/10/1169/002

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

Date de première autorisation : 16 février 2017
Date du dernier renouvellement : 01 décembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

31 mai 2018

N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE

34009 300 830 4 8 ALECENSA 150 mg, gélule – Plaquette thermoformée (Polyamide/Alu/PVC)
Boîte de 224 (4x56) gélules

34009 301 242 1 5 ALECENSA 150 mg, gélule – Flacon (PEHD)
Boîte de 240 gélules

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>