

Santé Canada affiche des avertissements concernant l'innocuité des produits de santé, des avis de santé publique, des communiqués de presse et d'autres avis provenant de l'industrie à titre de service aux professionnels de la santé, aux consommateurs et aux autres parties intéressées. Bien que Santé Canada approuve les produits thérapeutiques, elle ne sanctionne pas ces produits ni les compagnies qui les fabriquent. Pour toute question concernant les renseignements sur le produit, prière de s'adresser à un professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de Novartis Pharma Canada inc.

Veillez communiquer avec Novartis pour obtenir une copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

AUTORISATION AVEC CONDITIONS DE Pr ZYKADIA^{MC}, GÉLULES DOSÉES À 150 MG

AVIS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ



Le 23 mars 2015

Avis aux professionnels de la santé,

Novartis Pharma Canada inc. est heureuse d'annoncer que Santé Canada a délivré un avis de conformité avec conditions, en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C), pour l'utilisation en monothérapie de ZYKADIA^{MC} (ceritinib), offert en gélules de 150 milligrammes (mg), chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)-positif, localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique, qui a évolué malgré l'emploi du crizotinib ou que le patient ne tolère pas ce médicament.

Santé Canada a émis une autorisation de mise en marché avec conditions, en vertu de la politique sur les AC-C, pour ZYKADIA^{MC} en raison de la nature prometteuse des données cliniques sur ZYKADIA^{MC} chez les patients atteints de cette maladie grave et de la nécessité de poursuivre le suivi afin d'attester les avantages cliniques du produit. Cet AC-C s'appuie sur les résultats de l'évaluation principale du taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR), établis par l'investigateur au moyen de la version 1.0 des critères RECIST d'évaluation de la réponse des tumeurs solides chez les patients ayant reçu ZYKADIA^{MC} à la dose de 750 mg durant l'étude clinique CLDK378X2101. Un comité d'examen indépendant centralisé (*Blinded Independent Review Committee (BIRC)*) a également évalué le TRG et la DR à partir des mêmes critères.

ZYKADIA^{MC} est de grande qualité et affiche un profil d'innocuité acceptable fondé sur l'évaluation des avantages et des risques qu'il présente. Dans le cadre des conditions qu'elle doit remplir, Novartis Pharma Canada inc. s'est engagée à fournir à Santé Canada les rapport finaux de l'étude en cours CLDK378A2303: une étude de phase III, multicentrique, randomisée, évaluant le LDK378 utilisé par voie orale par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients adultes atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique avec un réarrangements d'ALK (ALK-positif), qui ont été préalablement traités avec un régime de chimiothérapie (platine doublet) et le crizotinib; de l'étude en cours CLDK378X2101: une étude de phase I, multicentrique, menée en mode ouvert comportant une période d'administration de doses croissantes de LDK378, administré par voie orale chez des patients adultes atteints de tumeurs caractérisées par des anomalies génétiques dans l'ALK; et l'étude en cours CLDK378X1101: une étude de phase I, multicentrique, menée en mode ouvert comportant une période d'administration de doses croissantes administrées par voie orale chez les patients japonais présentant des tumeurs caractérisées par des altérations génétiques dans l'ALK.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZYKADIA^{MC} (céritinib) est indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)-positif, localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique, qui a évolué malgré l'emploi du crizotinib ou que le patient ne tolère pas ce médicament.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est fondée sur le taux de réponse global (TRG; paramètre d'efficacité principal) ainsi que la durée de la réponse (DR) observés par l'investigateur durant l'étude clinique CLDK378X2101, et mesurés à partir de la version 1.0 des critères RECIST. Il n'existe pas de données faisant état d'une amélioration de la survie ou de la qualité de vie attribuable à ZYKADIA^{MC}.

Le patient doit être averti de la nature de l'autorisation de mise en marché avec conditions de ZYKADIA^{MC} dans cette indication.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Fondée sur la base de données intégrée sur l'innocuité de 255 patients (dont 246 étaient atteints de CPNPC ALK-positif et 9 d'un autre type de cancer) qui ont reçu ZYKADIA^{MC} à la dose recommandée de 750 mg, les mises en garde et précautions importantes incluent :

- Allongement de l'intervalle QT.
- Pneumopathie interstitielle ou pneumonite, pouvant être mortelles.
- L'emploi de ZYKADIA^{MC} n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies du foie ou de maladies graves des reins exigeant la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse.
- Hépatotoxicité.
- Toxicité gastro-intestinale.

ZYKADIA^{MC} (céritinib) ne doit être prescrit et employé que sous la supervision d'un médecin qualifié, expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux. Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de produit de ZYKADIA^{MC}.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables liés au traitement sont survenus chez la majorité des patients qui ont reçu ZYKADIA^{MC}. La diarrhée, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la fatigue, la hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), la perte d'appétit, la hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), la constipation, la neuropathie, les troubles œsophagiens, les éruptions cutanées et la hausse de la créatininémie étaient les effets indésirables associés au traitement les plus fréquents (chez au moins 10 % des patients). Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de produit de ZYKADIA^{MC}.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le céritinib est un substrat de l'isoenzyme CYP3A. Des interactions médicamenteuses ont été observées lorsque le céritinib a été administré en association avec un inhibiteur puissant ou un inducteur puissant de la CYP3A. Les données *in vitro* indiquent qu'en présence de concentrations thérapeutiques de céritinib, l'inhibition des isoenzymes CYP3A et CYP2C9 est possible.

Des interactions médicamenteuses sont également possibles lorsque le céritinib est administré avec d'autres médicaments ayant pour effet d'allonger l'intervalle QTc ou de diminuer la fréquence cardiaque. Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de produit de ZYKADIA^{MC}.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie recommandée est de 750 mg de ZYKADIA^{MC} pris par voie orale 1 fois par jour à la même heure tous les jours. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il apporte un bienfait clinique.

Les gélules ZYKADIA^{MC} doivent être avalées entières avec de l'eau. Il ne faut pas les mâcher ni les écraser. ZYKADIA^{MC} doit être pris avec l'estomac vide. Le patient ne doit rien manger pendant au moins deux heures avant et deux heures après avoir pris ZYKADIA^{MC}.

Accès à ZYKADIA^{MC}

Sous peu, Novartis Pharma Canada inc. mettra sur pied le programme ALLIANCE^{MC}, qui est destiné à offrir de l'assistance pour le remboursement et à fournir de l'information sur le traitement aux patients à qui on a prescrit ZYKADIA^{MC} pour l'indication figurant dans la Monographie de Produit. Il s'agit d'un service offert gratuitement aux patients et qui respecte la confidentialité. Pour en savoir plus sur le programme ALLIANCE^{MC}, veuillez appeler le numéro sans frais 1-855-489-4362.

Pour obtenir toute l'information posologique et les renseignements destinés aux patients et aux professionnels soignants, veuillez consulter, la monographie de produit de ZYKADIA^{MC}. La monographie de produit figure à www.novartis.ca ou si vous avez des questions sur ZYKADIA^{MC}, veuillez communiquer avec notre service d'Information médicale, au 1-800-363-8883.

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec, H9S 1A9

Signalement des effets secondaires soupçonnés

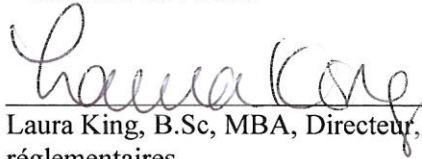
Programme Canada Vigilance
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney
Indice d'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335
Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces numéros sans frais :
Téléphone : 1-866-234-2345
Télécopieur : 1-866-678-6789
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

On peut trouver le formulaire de déclaration des effets indésirables et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

Pour tout autre renseignement concernant cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :
Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction (BMOSR)
Courriel : bmors_enquiries@hc-sc.gc.ca.

Téléphone : 613-941-3171
Télécopieur : 613-941-1365

Si vous avez des questions sur ZYKADIA^{MC}, veuillez communiquer avec notre service d'Information médicale,
au 1-800-363-8883.



Laura King, B.Sc, MBA, Directeur, Affaires
réglementaires



Jean Godin, M.D., MBA
Vice-président et Chef, Affaires scientifiques

ZYKADIA et ALLIANCE sont des marques de commerce