

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **TEPMETKO**^{MD}

Comprimés de tepotinib

Comprimés, 225 mg de tepotinib (sous forme de chlorhydrate de tepotinib), oral

Autres inhibiteurs de la protéine kinase (L01EX21)

TEPMETKO bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant TEPMETKO, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>

TEPMETKO est indiqué pour :

- *le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, non résécable ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de l'exon 14 codant pour le récepteur de la tyrosine kinase de la transition mésenchymateuse-épithéliale (mesenchymal-epithelial transition factor ou MET).*

EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga (Ontario) L5K 2N6

Date de l'autorisation initiale :
27 mai 2021

Date de révision :
14 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270905

TEPMETKO^{MD} est une marque de commerce de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses filiales.

EMD Serono est une filiale de soins de santé canadienne de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.

www.emdserono.ca/ca-fr

**Ce produit a été approuvé en vertu de
l'avis de conformité avec conditions (AC-C)
pour une ou toutes ses utilisations indiquées.**

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilite. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1 866 234-2345. La monographie de produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Ne s'applique pas	
-------------------	--

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT	3
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.4 Interactions médicament-médicament	18
9.5 Interactions médicament-aliment	19
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1 Mode d'action	19
10.2 Pharmacodynamie	19
10.3 Pharmacocinétique	20
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
14 ÉTUDES CLINIQUES	23

14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	23
14.2	Résultats de l'étude.....	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	28

TEPMETKO bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant TEPMETKO, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada.

TEPMETKO est indiqué pour :

- *le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, non résécable ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de l'exon 14 codant pour le récepteur de la tyrosine kinase de la transition mésenchymateuse-épithéliale (mesenchymal-epithelial transition factor ou MET).*

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

AC-C

1 INDICATIONS

TEPMETKO (tepotinib) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, non résécable ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de l'exon 14 codant pour le récepteur de la tyrosine kinase de la transition mésenchymateuse-épithéliale (*mesenchymal-epithelial transition factor* ou *MET*).

Il est impératif que les patients présentent une mutation conduisant au saut de l'exon 14 codant pour le récepteur de la tyrosine kinase du *MET* (*MET*ex14) confirmée par un test de détection du *MET*ex14 validé avant l'instauration du traitement par TEPMETKO (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'efficacité chez les patients atteints d'un CPNPC présentant des mutations conduisant au saut du *MET*ex14 était basée sur le taux de réponse objective et la durée de la réponse dans une étude à un seul groupe (voir la section ÉTUDES CLINIQUES).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : des 255 patients atteints d'un CPNPC présentant des mutations conduisant au saut du *MET*ex14 ayant participé à l'étude VISION et ayant reçu 450 mg de TEPMETKO une fois par jour, 79 % avaient 65 ans et plus, 43 % avaient 75 ans et plus et 8 % avaient 85 ans et plus. Aucune différence cliniquement importante n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes quant à l'innocuité et à l'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

TEPMETKO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- Hépatotoxicité (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Pneumopathie interstitielle/pneumonite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Toxicité embryofœtale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le traitement par TEPMETKO (tepotinib) doit être instauré et supervisé par un médecin qualifié ayant l'expérience de l'utilisation de traitements anticancéreux (voir la section INDICATIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de TEPMETKO est de 450 mg (sous la forme de chlorhydrate de tepotinib), pris une fois par jour avec de la nourriture (deux comprimés). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Ajustement posologique

La dose recommandée de TEPMETKO pour la prise en charge des effets indésirables est de 225 mg par voie orale, une fois par jour.

L'interruption définitive du traitement par TEPMETKO est recommandée chez les patients qui ne tolèrent pas la dose de 225 mg par voie orale, une fois par jour.

Les modifications posologiques recommandées de TEPMETKO en cas d'effets indésirables sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 Ajustements posologiques recommandés de TEPMETKO en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Gravité	Ajustement posologique
Pneumopathie interstitielle/pneumonite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Tout grade	Interrompre le traitement par TEPMETKO en cas de pneumopathie interstitielle soupçonnée. Cesser définitivement le traitement par TEPMETKO en cas de pneumopathie interstitielle confirmée.
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) sans élévation de la bilirubine totale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 3	Interrompre le traitement par TEPMETKO jusqu'à ce que le taux d'ALAT/ASAT revienne aux valeurs initiales. S'il revient aux valeurs initiales dans les 7 jours, reprendre le traitement par TEPMETKO à la même dose; sinon reprendre le traitement par TEPMETKO à une dose réduite.
	Grade 4	Cesser définitivement le traitement par TEPMETKO.
Élévation du taux d'ALAT et/ou d'ASAT avec élévation de la bilirubine totale en l'absence de choléstase ou d'hémolyse (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Taux d'ALAT et/ou d'ASAT 3 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN) avec bilirubine totale 2 fois plus élevée que la LSN	Cesser définitivement le traitement par TEPMETKO.
Autres effets indésirables (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES)	Grade 2	Maintenir la dose. Si le traitement est intolérable, envisager de suspendre le traitement par TEPMETKO jusqu'à la disparition de la réaction, puis reprendre le traitement par TEPMETKO à une dose réduite.
	Grade 3	Suspendre le traitement par TEPMETKO jusqu'à la disparition de la réaction, puis reprendre le traitement par TEPMETKO à une dose réduite.
	Grade 4	Cesser définitivement le traitement par TEPMETKO.

Personnes âgées (> 65 ans) : aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Insuffisance hépatique : aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La pharmacocinétique et l'innocuité de TEPMETKO n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Insuffisance rénale : aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 89 mL/min). La pharmacocinétique et l'innocuité de TEPMETKO n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de moins de 30 mL/min) (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

4.4 Administration

TEPMETKO est destiné à une administration par voie orale. Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec de la nourriture, à environ la même heure chaque jour. Ils doivent être avalés entiers. Il ne faut jamais mâcher, couper ou écraser les comprimés.

4.5 Dose oubliée

Si une dose quotidienne de TEPMETKO est oubliée, celle-ci doit être prise le jour même avec de la nourriture, dès que le patient s'en rend compte, sauf si la dose suivante doit être prise au cours des 8 prochaines heures.

En cas de vomissements après la prise d'une dose de TEPMETKO, il faut conseiller aux patients de prendre la dose suivante à l'heure prévue.

5 SURDOSE

TEPMETKO a été étudié à des doses allant jusqu'à 1 261 mg. Les symptômes d'une surdose de tepotinib n'ont pas été identifiés. Il n'existe aucun traitement particulier pour le surdosage de TEPMETKO. En cas de surdosage, le traitement par TEPMETKO doit être interrompu et un traitement symptomatique doit être instauré.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimés/225 mg de tepotinib (sous forme de chlorhydrate de tepotinib)	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, oxydes de fer rouge (E172), polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, triacétine.

Les comprimés de TEPMETKO sont de couleur blanc-rose, de forme ovale et biconvexes et pelliculés et portent la lettre « M » gravée d'un côté, alors que l'autre est dénué d'inscription.

TEPMETKO est offert dans des plaquettes alvéolées transparentes, composées d'une feuille composite multicouche repoussée et scellées par une feuille d'aluminium, contenant 10 comprimés (6 plaquettes alvéolées par emballage pour un total de 60 comprimés).

AC-C 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré sur les Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Généralités

Sélection des patients présentant des mutations conduisant au saut du *METex14*

Les patients traités par TEPMETKO doivent présenter une mutation conduisant au saut du *METex14* confirmée par un test de détection du *METex14* validé. L'évaluation de la présence de mutations conduisant au saut du *METex14* doit être effectuée par des laboratoires ayant démontré leur maîtrise de la technologie particulière utilisée (voir la section ÉTUDES CLINIQUES).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a porté sur les effets de TEPMETKO sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse; le patient doit être suffisamment convaincu que le traitement par TEPMETKO n'a aucune incidence indésirable.

Hépatique

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité est survenue chez des patients atteints d'un CPNPC avancé présentant des mutations conduisant au saut du *METex14* qui ont reçu TEPMETKO en monothérapie selon la posologie recommandée (n = 255) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Comme réactions indésirables, on a signalé une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou une

élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (ALAT/ASAT) chez 12,2 % des patients traités par TEPMETKO. Des effets indésirables de grade ≥ 3 ont été signalés chez 3,1 % des patients. Une insuffisance hépatique fatale est survenue chez un patient (0,4 %). Au total, 9 patients (3,5 %) ont temporairement interrompu le traitement par TEPMETKO et 2 patients (0,8 %) ont subi une réduction de la dose en raison d'une élévation des taux d'ALAT/ASAT. Le délai médian avant l'apparition du premier effet indésirable de grade ≥ 3 était de 7,3 semaines (plage de 3,1 à 28,6 semaines).

Les épreuves de fonction hépatique (ALAT et ASAT, et bilirubine totale) doivent être surveillées avant l'instauration du traitement par TEPMETKO, toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, puis 1 fois par mois ou selon l'indication clinique, et des tests doivent être effectués plus fréquemment chez les patients qui présentent une élévation des transaminases ou de la bilirubine. Selon la gravité de la réaction indésirable, le traitement par TEPMETKO doit être interrompu ou arrêté de façon permanente, ou la dose de TEPMETKO doit être réduite. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique.

Surveillance et tests de laboratoire

Interprétation des analyses de laboratoire

Élévation du taux de créatinine

Chez les patients atteints d'un CPNPC avancé présentant des mutations conduisant au saut du *METex14* qui ont reçu TEPMETKO en monothérapie au schéma posologique recommandé (n = 255), une élévation médiane de 31 % de la créatinine sérique a été calculée 21 jours après l'instauration du traitement par TEPMETKO (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Des études *in vitro* suggèrent que le tepotinib, ou son principal métabolite, inhibe les protéines OCT2 (*organic cation transporter 2*) et MATE2 (*multidrug and toxin extrusion transporter 2*) des transporteurs tubulaires rénaux à des concentrations cliniquement pertinentes (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Comme la créatinine est un substrat de ces transporteurs, l'un des composants des élévations observées du taux de créatinine sérique peut être l'inhibition de la sécrétion tubulaire active.

En raison de cet effet d'inhibition, il faut faire preuve de prudence lors de l'interprétation des estimations de la fonction rénale basées sur le taux de créatinine sérique (clairance de la créatinine ou débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé). Si des élévations persistantes de la créatinine sérique sont observées, une évaluation complète de l'état clinique du patient doit être effectuée et d'autres marqueurs de la fonction rénale doivent être envisagés, conformément à la pratique clinique locale.

Respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des réactions indésirables liées à la pneumopathie interstitielle/pneumonite ont été signalées chez 6 patients (2,4 %) atteints d'un CPNPC avancé présentant des mutations conduisant au saut du *METex14* qui ont reçu TEPMETKO en monothérapie au schéma posologique recommandé (n = 255). Des réactions indésirables graves ont été observées chez 2 des 6 patients. Seul 1 des 6 patients a présenté un effet indésirable grave de grade ≥ 3 et en est

décédé. Le traitement par TEPMETKO a été définitivement interrompu chez 3 patients (1,2 %) en raison d'une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumonite (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut surveiller l'apparition aiguë ou l'aggravation inexpliquée des symptômes pulmonaires indiquant une pneumopathie interstitielle/pneumonite (p. ex. dyspnée, toux, fièvre). Le traitement par TEPMETKO doit être immédiatement interrompu chez les patients chez qui l'on soupçonne une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite. Si aucune autre cause potentielle de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite n'est établie, le traitement par TEPMETKO doit être interrompu définitivement et le patient doit être traité de manière appropriée.

Santé sexuelle

Reproduction

TEPMETKO peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir la section Populations particulières). Les femmes aptes à procréer ou les hommes ayant des partenaires féminines aptes à procréer doivent être informés du risque potentiel pour les fœtus.

Test de grossesse

La réalisation d'un test de grossesse est recommandée chez les femmes aptes à procréer avant l'instauration du traitement par TEPMETKO.

Contraception masculine et féminine

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant leur traitement par TEPMETKO ainsi que durant 1 semaine après l'administration de la dernière dose de celui-ci.

Les hommes ayant des partenaires féminines aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive de barrière pendant leur traitement par TEPMETKO ainsi que durant 1 semaine après l'administration de la dernière dose de celui-ci.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur les effets de TEPMETKO sur la fertilité chez l'humain. Voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation de TEPMETKO chez les femmes enceintes ni sur la transmission de TEPMETKO par le liquide séminal des patients de sexe masculin à leurs partenaires de sexe féminin aptes à procréer. Au cours de l'organogenèse, l'administration orale de tepotinib à des lapines gravides a entraîné des malformations squelettiques (tératogénicité) et des anomalies à des expositions environ 0,003 fois l'exposition humaine selon l'aire sous la courbe (ASC) à la dose clinique quotidienne de 450 mg (voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Selon son mode d'action (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) et les résultats d'études obtenus chez les animaux, TEPMETKO peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes.

TEPMETKO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue et après un examen attentif de la nécessité du traitement pour la mère ainsi que du risque pour le fœtus. Les femmes aptes à procréer ou les hommes ayant des partenaires féminines aptes à procréer doivent être informés du risque potentiel pour les fœtus (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle, Reproduction).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée concernant la sécrétion du tepotinib ou de ses métabolites dans le lait maternel chez l'humain ou ses effets sur les nourrissons allaités ou sur la production de lait. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par TEPMETKO et pendant 1 semaine après la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de moins de 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de TEPMETKO dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : des 255 patients atteints d'un CPNPC présentant des mutations conduisant au saut du *MET*14 ayant participé à l'étude VISION et ayant reçu 450 mg de TEPMETKO une fois par jour, 79 % avaient 65 ans et plus, 43 % avaient 75 ans et plus et 8 % avaient 85 ans et plus. Aucune différence cliniquement importante n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes quant à l'innocuité et à l'efficacité.

AC-C

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La population d'innocuité regroupée est fondée sur l'exposition au TEPMETKO de 448 patients présentant différentes tumeurs solides et ayant participé à 5 études ouvertes à 1 seul groupe au cours desquelles ils ont reçu une monothérapie par TEPMETKO à une dose de 450 mg, une fois par jour. Ce chiffre inclut les 255 patients atteints d'un CPNPC avancé présentant des mutations conduisant au saut du *MET*14 et ayant pris part à l'étude pivot principale (VISION). Dans la population d'innocuité regroupée, la durée médiane d'exposition était de 16,9 semaines (plage de 0 à 188 semaines), dont 32 % des sujets ont subi une exposition pendant 6 mois ou plus et 12 %, pendant plus d'un an. Dans le cadre de l'étude VISION, la durée médiane d'exposition était de 22,3 semaines (plage de 0 à 188 semaines), dont 42 % des sujets ont subi une exposition pendant 6 mois ou plus et 18 %, pendant plus d'un an.

Dans le cadre de l'étude VISION, un événement indésirable apparu sous traitement (EIAT) a été signalé par 96,5 % des patients ayant reçu TEPMETKO dans l'indication cible. Les EIAT les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : œdème, principalement œdème périphérique (60,0 % des patients), fatigue, nausées, diarrhée, élévation du taux de créatinine, douleur musculosquelettique, hypoalbuminémie et dyspnée (voir la section Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

Des EIAT graves sont survenus chez 45,1 % des patients ayant reçu TEPMETKO. Chez ≥ 2 % des patients, les EIAT graves comprenaient notamment ce qui suit : épanchement pleural (6,7 %), pneumonie (4,7 %), dyspnée (3,9 %), détérioration générale de l'état de santé (3,5 %), œdème périphérique (2,4 %), œdème généralisé (2,0 %), embolie pulmonaire (2,0 %) et

douleur musculosquelettique (2,0 %).

Des EIAT de grade ≥ 3 sont survenus chez 52,9 % des patients, des EIDT de grade 3, 4 et 5 ont été observés chez 36,9 %, 4,3 % et 11,8 % d'entre eux, respectivement. Les EIAT de grade ≥ 3 signalés chez ≥ 5 % des patients étaient l'œdème périphérique, l'hypoalbuminémie et l'épanchement pleural. Tous les EIAT de grade 4 ont été signalés chez un seul patient (0,4 %), à l'exception de l'élévation de l'ALAT et de l'amylase, signalée chez 2 patients (0,8 %). Une réaction indésirable fatale est survenue chez un patient (0,4 %) en raison d'une pneumopathie interstitielle. Une insuffisance hépatique fatale est survenue chez un patient (0,4 %). Un cas de dyspnée fatale due à une hyperhydratation possible est survenu chez un patient (0,4 %).

Les résultats de laboratoire anormaux de grade 3 à 4 (≥ 2 %) les plus fréquents étaient les suivants : diminution du taux de lymphocytes, diminution du taux d'albumine, diminution du taux de sodium, élévation du taux de gamma-glutamyltransférase, élévation du taux d'amylase, élévation du taux d'ALAT, élévation du taux d'ASAT et diminution du taux d'hémoglobine.

L'interruption permanente du traitement en raison d'un EIAT est survenue chez 20,4 % des patients ayant reçu TEPMETKO dans le cadre de l'étude VISION. Les EIAT les plus fréquents (≥ 1 %) entraînant l'interruption permanente de TEPMETKO étaient les suivants : œdème périphérique (3,5 %), épanchement pleural (2,0 %), dyspnée (1,6 %), détérioration générale de la santé (1,6 %), pneumonite (1,2 %) et œdème génital (1,2 %).

L'interruption temporaire du traitement en raison d'un EIAT est survenue chez 43,9 % des patients ayant reçu TEPMETKO dans le cadre de l'étude VISION. La période maximale autorisée d'interruption continue du traitement était de 21 jours. Les événements indésirables apparus sous traitement nécessitant l'interruption temporaire de TEPMETKO chez ≥ 2 % des patients étaient les suivants : œdème périphérique (16,9 %), élévation du taux de créatinine sanguin (6,3 %), épanchement pleural (4,3 %), œdème généralisé (3,1 %), élévation du taux d'ALAT (3,1 %), œdème (2,7 %), pneumonie (2,4 %), dyspnée (2,0 %), diarrhée (2,0 %), nausées (2,0 %) et élévation du taux d'amylase (2,0 %).

Des réductions de dose dues à un EIAT sont survenues chez 29,8 % des patients ayant reçu TEPMETKO dans le cadre de l'étude VISION. Les effets indésirables apparus sous traitement nécessitant une réduction de la dose chez ≥ 2 % des patients ayant reçu TEPMETKO étaient les suivants : œdème périphérique (14,1 %), épanchement pleural (2,7 %), élévation du taux de créatinine sanguin (2,7 %), œdème généralisé (2,4 %) et œdème (2,4 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de TEPMETKO a été évaluée chez 255 patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) présentant des mutations conduisant au saut du *MET*ex14 qui ont reçu au moins une dose de TEPMETKO dans le cadre de l'étude VISION de phase II ouverte et à un seul groupe. TEPMETKO a été administré en monothérapie

à raison de 450 mg, une fois par jour. Dans l'étude VISION, la durée médiane de l'exposition a été de 22,3 semaines (plage de 0 à 188 semaines). L'âge médian était de 72 ans (plage de 41 à 94 ans), et 79 % de patients étaient âgés de ≥ 65 ans. Les patients présentant des métastases cérébrales actives, une maladie cardiaque non maîtrisée significative sur le plan clinique, une insuffisance hépatique grave et une insuffisance rénale grave ont été exclus de l'étude.

Le tableau 3 présente un résumé de l'incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CPNPC avancé et présentant des mutations conduisant au saut du *MET*ex14.

Tableau 3 Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CPNPC avancé et présentant des mutations conduisant au saut du METex14 ayant pris part à l'étude VISION

Effets indésirables classés selon leur classification par discipline médicale	TEPMETKO N = 255	
	Tous les grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	68 (26,7)	2 (0,8)
Diarrhée	67 (26,3)	1 (0,4)
Douleur abdominale ^a	42 (16,5)	2 (0,8)
Constipation	40 (15,7)	0 (0,0)
Vomissements ^b	33 (12,9)	3 (1,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Œdème ^c	176 (69,0)	21 (8,2)
Fatigue ^d	70 (27,5)	4 (1,6)
Pyrexie	20 (7,8)	0 (0,0)
Œdème généralisé	13 (5,1)	5 (2,0)
Affections hépatobiliaires		
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	29 (11,4)	8 (3,1)
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)	19 (7,5)	3 (1,2)
Infections et infestations		
Pneumonie ^e	28 (11,0)	10 (3,9)
Investigations		
Élévation du taux de créatinine ^f	66 (25,9)	1 (0,4)
Élévation du taux d'amylase ^g	22 (8,6)	8 (3,1)
Élévation du taux de lipase	18 (7,1)	9 (3,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoalbuminémie ^h	61 (23,9)	14 (5,5)
Perte d'appétit	40 (15,7)	3 (1,2)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ⁱ	62 (24,3)	6 (2,4)
Symptômes neurologiques		
Étourdissements	16 (6,3)	1 (0,4)
Céphalées (maux de tête)	14 (5,5)	0 (0,0)
Affections du rein et des voies urinaires		

Lésion rénale aiguë	9 (3,5)	3 (1,2)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée ^j	52 (20,4)	5 (2,0)
Toux ^k	37 (14,5)	1 (0,4)
Épanchement pleural	34 (13,3)	13 (5,1)
Pneumopathie interstitielle/pneumonite	6 (2,4)	1 (0,4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée (« rash »)	21 (8,2)	1 (0,4)
Prurit	18 (7,1)	0 (0,0)
Éruption cutanée maculo-papuleuse	10 (3,9)	2 (0,8)

- ^a Comprend la gêne abdominale, la douleur abdominale, la douleur abdominale basse, la douleur abdominale supérieure et la douleur gastro-intestinale.
- ^b Comprend les termes haut-le-cœur et vomissements.
- ^a Comprend les termes œdème périphérique, œdème, œdème génital, œdème facial, œdème localisé, œdème de l'œil, œdème périorbitaire, enflure des membres et œdème scrotal.
- ^d Comprend les termes asthénie et fatigue.
- ^e Comprend les termes pneumonie, pneumonie d'inhalation et pneumonie (infection bactérienne).
- ^f Comprend les termes élévation du taux de créatinine sanguin et hypercréatininémie.
- ^g Comprend les termes élévation du taux d'amylase et hyperamylasémie.
- ^h Comprend les termes hypoalbuminémie et diminution du taux d'albumine sanguin.
- ⁱ Comprend l'arthralgie, l'arthrite, les maux de dos, l'ostéalgie, la douleur thoracique musculosquelettique, la douleur musculosquelettique, la myalgie, la douleur thoracique non cardiaque, la douleur aux extrémités et la douleur médullaire.
- ^j Comprend la dyspnée, la dyspnée au repos et la dyspnée à l'effort.
- ^k Comprend la toux et la toux productive.

Le tableau 4 présente les variations par rapport aux valeurs initiales des résultats de laboratoire observés chez les patients traités par TEPMETKO dans le cadre de l'étude VISION.

Tableau 4 Certains résultats de laboratoires anormaux (≥ 20 %) avec aggravation par rapport aux valeurs initiales chez les patients ayant reçu TEPMETKO dans le cadre de l'étude VISION

Résultats de laboratoire anormaux	TEPMETKO ¹	
	Grades 1 à 4 (%)	Grades 3 à 4 (%)
Chimie clinique		
Diminution du taux d'albumine	75,1	7,9
Élévation du taux de créatinine	55,3	0,4
Élévation du taux de phosphatase aminotransférase alcaline	49,4	1,6
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	43,5	4,1
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	34,3	2,4
Diminution du taux de sodium	30,2	8,2
Élévation du taux de potassium	24,9	1,6
Élévation du taux de gamma-glutamyltransférase	23,0	5,3
Élévation du taux d'amylase	23,0	4,6
Hématologie		
Diminution du taux de lymphocytes	48,3	11,1
Diminution du taux d'hémoglobine	24,8	2,0
Diminution du taux de leucocytes	22,4	0,8

¹ Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 207 à 246 en fonction du nombre de patients ayant une valeur initiale et au moins une valeur après traitement.

Chez < 20 % des patients ayant reçu TEPMETKO, des résultats de laboratoire anormaux cliniquement significatifs étaient dus à une élévation du taux de lipase chez 18,3 % d'entre eux, y compris chez 3,7 % présentant les grades de 3 à 4.

Élévation du taux de créatinine

Dans le cadre de l'étude VISION, une élévation médiane de 31 % du taux de créatinine sérique a été calculée 21 jours après l'instauration du traitement par TEPMETKO. Les élévations du taux de créatinine sérique ont persisté tout au long du traitement et étaient réversibles au moment de l'interruption du traitement, et représentaient une élévation médiane de 6 % lors de la visite de suivi de l'innocuité à 30 jours. Voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-tests de laboratoire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Agents qui pourraient présenter des concentrations plasmatiques altérées par le tepotinib

Substrats de la gp-P : le tepotinib peut inhiber le transport des substrats sensibles de la gp-P. La surveillance des effets cliniques des substrats de la gp-P et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex. la digoxine) est recommandée lors de leur administration en concomitance avec TEPMETKO.

Les médicaments apparaissant dans le tableau 5 sont fondés sur des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

Tableau 5 Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pour lesquels l'exposition peut être influencée par le tepotinib			
Substrats sensibles de la gp-P (p. ex. la digoxine)	EC	Transport inhibé des substrats sensibles de la gp-P	TEPMETKO a augmenté l'ASC et la C _{max} du substrat sensible de la gp-P, le dabigatran etexilate, d'environ 50 % et 40 %. La surveillance des effets cliniques des substrats de la gp-P dont l'index thérapeutique est étroit est recommandée lors de leur administration en concomitance avec TEPMETKO.

EC, essai clinique.

Études cliniques

Effet des inducteurs du CYP3A ou de la gp-P sur le tepotinib : Chez les participants en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose unique de tepotinib à 450 mg avec la cabamazépine (à raison de 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours), un puissant inducteur du CYP3A, a diminué l'ASC_{inf} du tepotinib de 35 % et la C_{max} de 11 % par rapport à l'administration de tepotinib seul.

Effet des inhibiteurs du CYP3A et de la gp-P sur le tepotinib : Chez les participants en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose unique de tepotinib à 450 mg avec l'itraconazole (à raison de 200 mg une fois par jour pendant 11 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A, a augmenté l'ASC_{inf} du tepotinib de 22 % sans modification de la C_{max} par rapport à l'administration du tepotinib seul.

Études in vitro

Enzymes du cytochrome P450 : à des concentrations cliniquement pertinentes, ni le tepotinib ni son principal métabolite circulant, le M506, ne risque d'inhiber les isoenzymes CYP1A2,

CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1 ou d'induire les enzymes CYP1A2 et 2B6.

UDP-glucuronosyltransférases (UGT) : à des concentrations cliniquement pertinentes, ni le tepotinib ni son principal métabolite circulant, le M506, ne risque d'inhiber les isoformes UGT1A1, 1A9, 2B17, 1A3/4/6 et 2B7/15.

Systèmes de transport : à des concentrations cliniquement pertinentes, le tepotinib, ou son principal métabolite circulant, le M506, inhibe l'activité de la protéine de résistance du cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) et des protéines OCT2 et du MATE2. Le tepotinib n'inhibe pas la BSEP (*bile salt export pump*) ou l'OATP1B3 (*organic anion transporter polypeptide 1B3*), l'OAT1 (*organic anion transporter 1*) et l'OAT3 (*organic anion transporter 3*).

9.5 Interactions médicament-aliment

TEPMETKO doit être pris avec de la nourriture (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

AC-C

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le MET (mesenchymal-epithelial transition factor) et son ligand, le HGF (hepatocyte growth factor), participent à la carcinogenèse et à la progression tumorale. Il a été démontré que l'activation oncogène du *MET* favorise la prolifération, la survie, la migration et l'invasion des cellules cancéreuses ainsi que l'angiogenèse tumorale et médie la résistance aux traitements anticancéreux.

Le tepotinib est un inhibiteur de la protéine kinase qui cible le *MET*, y compris les variantes présentant des mutations conduisant au saut de l'exon 14. Le tepotinib inhibe la phosphorylation du *MET* dépendante et indépendante du HGF ainsi que les voies de signalisation en aval dépendante du *MET*. Le tepotinib a également inhibé les récepteurs de la mélatonine de type 2 et de l'imidazoline de type 1 à des concentrations atteintes en pratique clinique.

10.2 Pharmacodynamie

In vitro, le traitement des cellules tumorales sensibles par le tepotinib a inhibé la prolifération, la croissance indépendante de l'ancrage et la migration des cellules tumorales dépendantes du *MET*. Chez les souris auxquelles on a implanté des lignées de cellules tumorales avec activation oncogène du *MET*, y compris des mutations conduisant au saut du *MET*_{ex14}, le tepotinib a inhibé la croissance tumorale, a entraîné une inhibition soutenue de la phosphorylation du *MET* et, dans un seul modèle, a réduit la formation de métastases. Le traitement par le tepotinib a également entraîné une régression des modèles de métastases cérébrales intracrâniennes établies dérivés de xénogreffes provenant de patients atteints d'un CPNPC et présentant une activation oncogène du *MET*.

Électrophysiologie cardiaque

TEPMETKO, à la dose recommandée de 450 mg une fois par jour, n'a pas été associé à des élévations moyennes importantes de l'intervalle QTc (c.-à-d. > 20 ms) chez les patients présentant diverses tumeurs solides. Une augmentation concentration-dépendance de l'intervalle QTc a été observée. L'effet QTc du tepotinib à des expositions cliniques élevées n'a pas été évalué.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de TEPMETKO ont été définis chez les patients présentant des tumeurs solides (tableau 6). L'exposition augmente de façon proportionnelle à la dose sur la plage de doses cliniquement pertinentes allant jusqu'à 450 mg.

Tableau 6 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de TEPMETKO chez les patients

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{1/2} (h)	ASC_τ (h*ng/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	V_z/F (L)
	Moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique [%])	Médiane (plage)	Moyenne	Moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique [%])	Moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique [%])	Moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique [%])
État d'équilibre (450 mg de TEPMETKO une fois par jour)	1 291 (48,1)	8 (de 6 à 12)	32	27 438 (51,7)	23,8 (87,5 %)	1 038 (24,3 %)

Absorption : la biodisponibilité absolue basée sur le coefficient de variation géométrique (%) de TEPMETKO dans des conditions non à jeun était de 71,6 % (10,8 %) chez les sujets en bonne santé. Le délai médian avant l'obtention du t_{max} de concentration maximale du tepotinib était de 8 heures (plage de 6 à 12 heures).

Effet des aliments : l'administration concomitante d'une dose unique de 450 mg de TEPMETKO en association avec un repas riche en calories et en gras (environ de 800 à 1 000 kcal, 150 kcal de protéines, 250 kcal de glucides et de 500 à 600 kcal de gras) a augmenté l'ASC du tepotinib de 1,6 fois, a augmenté la C_{max} de 2 fois et a fait passer le t_{max} de 12 heures à 8 heures.

Distribution : la liaison aux protéines du tepotinib dans le plasma humain est de 98 %. Le volume de distribution (V_z) du tepotinib après l'administration intraveineuse d'une dose marquée (moyenne géométrique et coefficient de variation géométrique [%]) a été de 574 L (14,4 %).

Les concentrations libres du tepotinib dans le tissu cérébral des rats à l'état d'équilibre constituaient environ 25 % des concentrations correspondantes dans le plasma.

Métabolisme : le tepotinib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A4 et CYP2C8 P450. On a établi qu'un seul métabolite plasmatique circulant important, le M506, apporte une faible contribution à l'efficacité globale du tepotinib.

Élimination : après l'administration orale de TEPMETKO chez les patients, la clairance apparente (CL/f) est de 23,8 L/h et la demi-vie est de 32 heures.

Après l'administration orale d'une dose de 450 mg de tepotinib radiomarqué, 85 % du tepotinib a été récupéré dans les selles (45 % sous forme inchangée) et 13,6 % dans l'urine (7 % sous forme inchangée). Le principal métabolite circulant, le M506, n'a représenté qu'environ 3 % de la radioactivité totale excrétée dans les selles.

Populations et états pathologiques particuliers : une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucun effet de l'âge (plage de 18 à 89 ans), de la race, du sexe ou du poids corporel (de 35,5 à 136 kg) sur la pharmacocinétique du tepotinib.

Enfants : la pharmacocinétique du tepotinib n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents de < 18 ans.

Insuffisance hépatique : aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La pharmacocinétique et le profil d'innocuité du tepotinib n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale : aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 89 mL/min). La pharmacocinétique et le profil d'innocuité du tepotinib n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le médicament à une température ambiante entre 15 °C et 30 °C et dans son emballage original pour le protéger de l'humidité.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

TEPMETKO bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant TEPMETKO, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>

TEPMETKO est indiqué pour :

- *le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, non résécable ou métastatique présentant des mutations conduisant au saut de l'exon 14 codant pour le récepteur de la tyrosine kinase de la transition mésenchymateuse-épithéliale (mesenchymal-epithelial transition ou MET).*

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

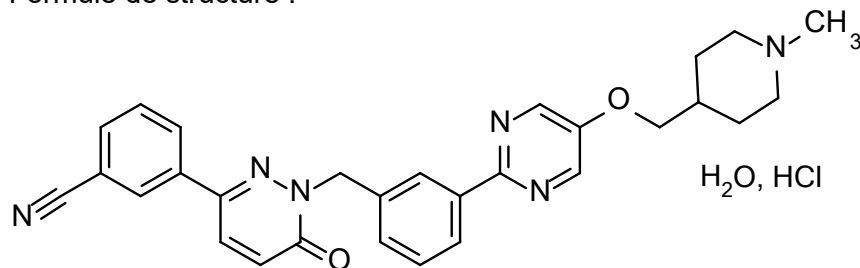
Nom propre/nom usuel : chlorhydrate de tepotinib

Nom chimique : 3-[1-[(3-{5-[(1-Méthylpiperidin-4-yl)méthoxy](3-{5-[(1-Méthyl-4-pipéridinyl)méthoxy]-2-pyrimidinyl}benzyl)-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridazinyl]benzonitrile, chlorhydrate, monohydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{29}H_{28}N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$
547,05 g/mol (chlorhydrate de tepotinib monohydraté)
492,58 g/mol (tepotinib)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le tepotinib est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Le tepotinib est non hygroscopique. Le tepotinib est légèrement soluble dans les solvants aqueux à un pH d'environ 4,5 (en l'absence d'ions chlorure). Le tepotinib est pratiquement insoluble à un pH de 1,2 et à un pH de 7,4. La solubilité du tepotinib diminue en présence d'ions chlorure. Le tepotinib est pratiquement insoluble dans le liquide gastrique simulé.

Le chlorhydrate de tepotinib a une valeur de pKa de 9,5.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7 Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CPNPC et présentant des mutations conduisant au saut du *MET*ex14 qui ont participé à l'étude VISION portant sur la population d'efficacité

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (plage)	Sexe
Étude VISION (MS2000 95-0022)	Essai ouvert de phase II à un seul groupe	TEPMETKO à 450 mg, une fois par jour, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable	N = 146 (biopsie liquide, biopsie tumorale ou les deux)	73 ans (plage de 41 à 94 ans)	Femmes : n = 70 (48 %) Hommes : n = 76 (52 %)

L'efficacité de TEPMETKO (tepotinib) a été évaluée dans le cadre d'une étude multicohorte, à répartition aléatoire, multicentrique, ouverte et à un seul groupe (VISION) menée auprès de patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) et présentant des mutations conduisant au saut du *MET*ex14 (n = 146). Les patients présentaient au moins une lésion mesurable, comme défini par les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), version 1.1. Les patients présentant des mutations causant l'activation de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ou de l'ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases symptomatiques dans le système nerveux central, une maladie cardiaque cliniquement significative et non maîtrisée ou ayant reçu un traitement par un inhibiteur du *MET* ou du HGF (*hepatocyte growth factor*) ont été exclus.

Au départ, 82 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans. La distribution par sexe était équilibrée. La majorité des patients étaient de race blanche (70 %) ou asiatique (26 %). Au total, 25 % des patients présentaient un indice de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, et 75 %, de 1. Au total, 42 % n'avaient jamais fumé et 50 % étaient d'anciens fumeurs.

La majorité des patients présentaient une maladie métastatique (98 %), et 87 % étaient atteints d'un adénocarcinome. Les patients n'avaient jamais reçu de traitement de première intention (n = 65) ou avaient reçu jusqu'à deux lignes de traitement systémiques antérieures (n = 81). Parmi les patients ayant déjà été traités, 89 % ont reçu une chimiothérapie à base de platine. Au total, 10 % des patients présentaient des métastases cérébrales stables.

L'identification des mutations conduisant au saut du *MET*ex14 a été déterminée de façon prospective dans le cadre d'essais cliniques dans des laboratoires centraux soit à l'aide d'une technique de séquençage basée sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR), soit à l'aide d'une technique de séquençage de nouvelle génération utilisant des échantillons de tissu (58 %) et/ou de plasma (65 %).

Les patients ont reçu 450 mg de TEPMETKO une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère d'évaluation de l'efficacité principal était le taux de réponse objective confirmée (réponse complète ou réponse partielle), telle qu'évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) menant une évaluation à l'aveugle à l'aide des critères RECIST, version 1.1. Le taux de réponse objective confirmée a été évalué. Le critère d'évaluation de l'efficacité secondaire était la durée de la réponse évaluée par le CEI menant une évaluation à l'aveugle.

La population d'efficacité comprenait 146 patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage des mutations conduisant au saut du *MET*ex14, peu importe la méthodologie de test, et ayant eu au moins 9 mois de suivi à partir du début du traitement par TEPMETKO (ce qui devrait donner 6 mois de suivi après la réponse chez les patients ayant obtenu une réponse objective). Les résultats sur l'efficacité sont présentés dans le tableau 8.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 8 Résultats sur l'efficacité dans l'étude VISION selon l'évaluation à l'aveugle réalisée par le CEI

Critère d'évaluation de l'efficacité	Population d'efficacité N = 146
Taux de réponse objective [IC à 95 %]	45,2 [37,0; 53,6]
Réponse complète, %	0
Réponse partielle, %	45,2
Durée médiane de la réponse, mois^a [IC à 95 %]	11,1 [8,4; 18,5]
Durée de la réponse	
≥ 6 mois, % des répondants	74,2
≥ 9 mois, % des répondants	43,9
≥ 12 mois, % des répondants	21,2

CEI, comité d'examen indépendant; IC, intervalle de confiance.

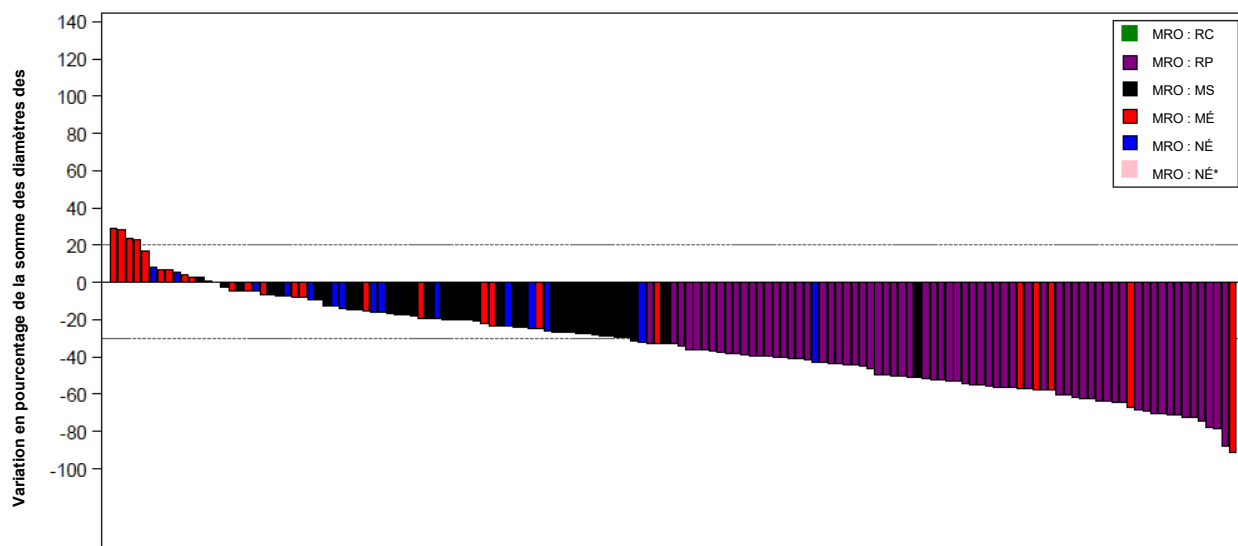
a Estimations par la méthode du produit limite (de Kaplan-Meier), IC à 95 % pour la médiane à l'aide de la méthode de Brookmeyer et Crowley.

Chez les patients n'ayant jamais été traités (n = 65) comparativement aux patients ayant déjà été traités (n = 81), des résultats constants (évaluation à l'aveugle du CEI) ont été observés pour le taux de réponse objective (44,6 % et 45,7 %, respectivement) et la durée de la réponse médiane (10,8 mois et 11,1 mois, respectivement). Chez les patients n'ayant jamais été traités comparativement aux patients ayant déjà été traités, 72,4 % et 75,7 % des répondants, respectivement, ayant une durée de réponse de ≥ 6 mois; 34,5 % et 51,4 %, respectivement, ayant une durée de réponse de ≥ 9 mois; 17,2 % et 24,3 %, respectivement, ayant une durée de réponse de ≥ 12 mois.

La figure 1 montre la tendance de réduction de la taille des tumeurs lésionnelles en fonction de la variation de la somme des diamètres des tumeurs observée entre l'évaluation de référence et la meilleure évaluation post-référence pour chaque patient (évaluation à l'aveugle du CEI).

Figure 1

Variation de la somme des plus longs diamètres des tumeurs entre l'évaluation de référence et la meilleure évaluation post-référence, évaluation du CEI, étude VISION



MÉ, maladie évolutive; MRO, meilleure réponse objective; MS, maladie stable; NÉ, non évaluable; RC, réponse complète; RP, réponse partielle.

Trois patients ont été exclus en raison de l'absence de mesures de référence/sous traitement.

MRO : NÉ*, cas de MRO NÉ où deux évaluations tumorales post-références n'ont pas été réalisées pour le patient sous traitement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Des études de toxicité à doses répétées administrées par voie orale ont été menées chez des rats pendant jusqu'à 26 semaines et chez des chiens pendant jusqu'à 39 semaines.

La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été fixée à 40,5 mg/kg/jour de tepotinib pour l'étude de 26 semaines menée chez le rat et à 9 mg/kg/jour de tepotinib pour l'étude de 39 semaines menée chez le chien, soit environ 4 % de l'exposition humaine à la dose recommandée de 450 mg de TEPMETKO, une fois par jour, dans les deux cas, selon l'ASC.

Cancérogénicité et mutagénicité

Aucune étude visant à évaluer le potentiel carcinogène du tepotinib n'a été réalisée.

Aucun effet mutagène ou génotoxique lié au tepotinib n'a été observé au cours des études *in vitro* et *in vivo*.

Il a aussi été démontré que son principal métabolite circulant n'était également pas mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Altération de la fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée sur le tepotinib. Aucun changement morphologique n'a été observé pour ce qui est des organes reproducteurs des mâles ou des femelles lors des études de toxicité à doses répétées menées chez le chien.

Toxicité pour le développement

Dans les études sur le développement embryofœtal, des lapines gravides ont reçu par voie orale des doses de 0,5, 5, 25, 50, 150 et 450 mg de chlorhydrate de tepotinib hydraté par kg par jour au cours de l'organogenèse. Une toxicité maternelle grave est survenue à la dose de 450 mg/kg (environ 0,75 fois l'exposition humaine à la dose clinique de 450 mg). À 150 mg/kg (environ 0,5 fois l'exposition humaine selon l'ASC à la dose clinique de 450 mg), deux animaux ont avorté et un animal est décédé prématurément; le poids corporel fœtal moyen a également diminué. Une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence de malformations squelettiques, y compris des malrotations des pattes avant et/ou arrière associées à une scapula déformée et/ou à une clavicule et/ou un calcanéum et/ou un talus mal positionné, est survenue aux doses de ≥ 5 mg/kg (soit environ 0,003 fois l'exposition humaine par ASC à la dose clinique de 450 mg).

Études chez les jeunes animaux

Aucune étude de toxicité chez les jeunes animaux n'a été menée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrTEPMETKO^{MD} **Comprimés de tepotinib**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TEPMETKO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TEPMETKO**.

Pourquoi utilise-t-on TEPMETKO?

Voir l'encadré suivant :

Pour l'indication suivante, TEPMETKO a été approuvé *avec conditions* (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- TEPMETKO est utilisé pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Il est utilisé chez les adultes :
 - dont le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps ou est avancé, et qui ne peut pas être opéré;
 - dont les tumeurs présentent un changement (anomalie) dans le gène *MET* (connu sous le nom de gène de transition mésoenchymo-épithéliale).

Votre professionnel de la santé effectuera un test pour s'assurer que TEPMETKO vous convient.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de

signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Mises en garde et précautions importantes

- TEPMETKO peut causer des effets secondaires graves, notamment :
 - **Problèmes de foie (augmentation des enzymes hépatiques) :** l'élévation des enzymes hépatiques est très fréquente avec le traitement par TEPMETKO. Les problèmes de foie peuvent parfois être graves et entraîner la mort. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pour vérifier votre foie avant et pendant le traitement.
 - **Pneumopathie interstitielle/pneumonite :** TEPMETKO peut causer une inflammation ou dégradation des poumons pouvant entraîner la mort. Votre professionnel de la santé vous surveillera pour déceler tout problème pulmonaire. Avisez immédiatement votre professionnel de la santé en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes de problèmes pulmonaires, y compris de la difficulté à respirer, un essoufflement, une toux ou de la fièvre. Les symptômes peuvent être semblables à ceux du cancer du poumon.
- TEPMETKO peut nuire à l'enfant à naître si vous le prenez pendant que vous êtes enceinte.
- Seul un médecin qui a de l'expérience liée au traitement du cancer devrait vous traiter avec ce médicament.

Comment TEPMETKO agit-il?

TEPMETKO appartient à une classe de médicaments anticancéreux appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase du gène *MET*. Un changement dans le gène *MET* peut produire une protéine qui provoque la croissance des cellules cancéreuses. TEPMETKO agit en bloquant cette protéine. Ainsi, la croissance du cancer pourrait être ralentie ou stoppée. Il peut également aider à réduire l'étendue du cancer.

Quels sont les ingrédients de TEPMETKO?

Ingrédient médicinal : tepotinib (sous la forme de chlorhydrate de tepotinib).

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, oxydes de fer rouge (E172), polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, triacétine.

TEPMETKO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés, 225 mg de tepotinib (sous forme de chlorhydrate de tepotinib)

N'utilisez pas TEPMETKO dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au tepotinib ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. En cas de doute, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser TEPMETKO, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux.
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie.
- si vous êtes allergique au lactose, car TEPMETKO contient du lactose.

Autres mises en garde :

Grossesse et allaitement :

Patients de sexe féminin :

- Si vous êtes enceinte, si vous pouvez le devenir ou si vous pensez l'être, vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé de certains risques particuliers.
- Vous ne devez pas prendre TEPMETKO si vous êtes enceinte. Ce médicament peut nuire à votre enfant à naître.
- Si vous pouvez devenir enceinte :
 - Votre professionnel de la santé doit effectuer un test de grossesse avant que vous ne commenciez le traitement par TEPMETKO.
 - Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez TEPMETKO. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 semaine après votre dernière dose de TEPMETKO. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir pendant cette période.
 - Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou pensez être enceinte pendant le traitement par TEPMETKO.
- N'allaitiez PAS pendant votre traitement et pendant 1 semaine après votre dernière dose de TEPMETKO. On ignore si TEPMETKO est excrété (passe) dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin pouvant tomber enceintes :

- Vous ne devez pas engendrer un enfant pendant que vous prenez TEPMETKO. Ce médicament peut nuire à votre enfant à naître.
- Utilisez des condoms chaque fois que vous avez des relations sexuelles pendant que vous prenez TEPMETKO et pendant 1 semaine après votre dernière dose.
- Si votre partenaire tombe enceinte pendant que vous prenez TEPMETKO, informez immédiatement votre professionnel de la santé de cette situation.

Fertilité :

On ignore si TEPMETKO peut affecter votre fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été menée chez l'humain. Si vous avez des questions à ce sujet, veuillez les poser à votre professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines :

Avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de connaître votre réponse à TEPMETKO.

Enfants et adolescents : l'utilisation de TEPMETKO N'est PAS approuvée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec TEPMETKO :

- Digoxine – utilisée pour traiter les affections cardiaques

Comment utiliser TEPMETKO :

- Prenez TEPMETKO exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier si vous avez des doutes.
- NE modifiez PAS votre dose et NE cessez PAS de prendre le médicament à moins que votre professionnel de la santé ne vous le demande.
- Prenez TEPMETKO une fois par jour avec de la nourriture.
- Prenez le médicament environ à la même heure chaque jour.
- Si la prise de plus d'un comprimé est nécessaire pour atteindre la dose quotidienne de TEPMETKO, prenez les deux comprimés en même temps, en une seule dose.
- Avalez les comprimés entiers. NE mâchez PAS, NE coupez PAS et N'écrasez PAS les comprimés.

Dose habituelle :

Dose habituelle pour les adultes :

450 mg (deux comprimés de 225 mg) pris une fois par jour, par la bouche.

Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose, interrompre votre traitement par TEPMETKO ou l'arrêter définitivement. Cela peut se produire si vous présentez certains effets secondaires ou si votre maladie s'aggrave.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TEPMETKO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié de prendre une dose et qu'il reste plus de 8 heures avant la prochaine dose, prenez la dose oubliée avec des aliments dès que vous vous en apercevez. Ensuite, prenez votre dose suivante à l'heure habituelle.
- S'il reste moins de 8 heures avant votre prochaine dose, sautez la dose oubliée. Attendez votre prochaine dose et prenez-la à l'heure habituelle. NE prenez PAS une double dose pour compenser la dose oubliée.
- Si vous vomissez après avoir pris TEPMETKO, attendez votre prochaine dose et prenez-la à la prochaine heure prévue. Ne prenez pas une dose supplémentaire.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEPMETKO?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TEPMETKO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de TEPMETKO sont les suivants :

- Enflure du visage ou d'autres parties du corps (œdème)
- Fatigue, faiblesse, étourdissements, maux de tête
- Nausées ou vomissements
- Diarrhée, constipation
- Douleur à l'estomac
- Perte d'appétit
- Douleur musculaire, osseuse ou articulaire
- Fièvre
- Éruptions cutanées, démangeaisons

TEPMETKO peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines avant et pendant le traitement. Les résultats seront interprétés par votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Troubles hépatiques (élévation des enzymes hépatiques) : perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et/ou de la partie blanche de vos yeux (jaunisse), urine foncée de la couleur du thé, confusion, somnolence, faiblesse, douleur dans la partie supérieure droite de l'estomac, enflure dans la région de l'estomac, selles de couleur claire (fréquence des selles)		X	
Épanchement pleural (liquide autour des poumons) : douleur thoracique, respiration difficile ou douloureuse, toux		X	
Pneumonie (infection dans les poumons) : douleur thoracique lorsque vous respirez ou toussiez, confusion, toux pouvant provoquer des mucosités, fatigue, fièvre, transpiration, frissons graves avec frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement		X	
COURANT			
Lésion rénale aiguë (problèmes rénaux graves) : confusion, démangeaisons ou éruption cutanée, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, uriner moins ou pas du tout, prise de poids		X	
Pneumopathie interstitielle/pneumonite (inflammation ou cicatrisation des poumons) : apparition ou aggravation de problèmes pulmonaires, y compris difficulté à respirer, essoufflement, toux ou fièvre		X	
Enflure grave, y compris un œdème généralisé (enflure touchant tout le corps)		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à une température ambiante entre 15 °C et 30 °C. Conserver le médicament dans son emballage original pour le protéger de l'humidité.

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

Pour en savoir plus sur TEPMETKO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou sur le site Web d'EMD Serono (<http://www.emdserono.ca/fr/index.html>).

Le présent dépliant a été rédigé par EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada.

Dernière révision : 14 août 2023