



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹

ITK
ALK, ROS1,
IGF-1R



- Thérapie ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK)** ciblant **ALK, ROS1** (c-ros oncogene 1) et **IGF-1R** (insulin-like growth factor 1 receptor)
- Indications : traitement en **monothérapie** des patients adultes atteints d'un **cancer bronchiques non à petite cellules (CBNPC) avancé ALK +, non précédemment traités** par un ITK ciblant la mutation ALK +, ou **prétraités par crizotinib**.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, dosé à :
 - **30 mg** : rond, inscription « U3 » sur une face
 - **90 mg** : ovale, inscription « U7 » sur une face
 - **180 mg** : ovale, inscription « U13 » sur une face
- Boîte de 28 comprimés
- Kit d'initiation : 7 cp de 90 mg + 21 cp de 180 mg

- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale et de cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement.
- Dispensation en pharmacies de ville



Posologie usuelle recommandée : **90 mg/jour** pendant les **7 premiers jours** puis **180 mg/jour**, en **1 prise/jour** ; traitement en continu.

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : réduction posologique par paliers de dose : 120 mg/jour, puis 90 mg/jour, puis 60 mg/jour. Arrêt définitif si le patient ne tolère pas la dose de 60 mg/jour. En cas d'interruption du traitement ≥ 14 jours pour des raisons autres que la survenue d'effets indésirables, réduction à 90 mg/j les 7 premiers jours avant d'augmenter la dose.



- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : réduction de la dose à 60 mg/jour pendant les 7 premiers jours puis 90 mg/jour



- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IH **sévère** : réduction de la dose à 60 mg/jour pendant les 7 premiers jours puis 120 mg/jour

Modalités de prise : 1 prise/jour

à heure fixe, pendant ou en dehors du repas

- **En cas d'oubli** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ Fonction hépatique	◆ Surveillance biologique (ALAT, ASAT, bilirubine) toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis régulièrement et selon clinique
◆ CPK	◆ Surveillance biologique et clinique (douleurs, faiblesse musculaire...) régulière
◆ Fonction pancréatique	◆ Surveillance biologique régulière (amylase, lipase) pendant le traitement
◆ Glycémie à jeun	◆ Surveillance biologique et clinique régulière pendant le traitement
◆ Fonction cardiaque (pression artérielle, fréquence cardiaque)	◆ Surveillance régulière de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (FC) pendant le traitement. Mesure plus fréquente de la FC en cas d'association à des médicaments bradycardisants.
◆ Fonction pulmonaire	◆ Surveillance de l'apparition ou de l'aggravation de symptômes respiratoires (dyspnée, toux...) en particulier au cours de la 1 ^{ère} semaine de traitement
◆ Contraception	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace (non hormonale) pendant le traitement et durant les 4 mois (pour les femmes) et 3 mois (pour les hommes) qui suivent la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.
◆ Intolérance ou allergie	◆ Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués <i>Millepertuis</i>	⚠ Toxicité hématologique du brigatinib ; avis spécialiste ⚠ ↘ Concentration (C°) plasmatique du brigatinib (inefficacité)
	Inducteurs du CYP3A4 <i>Inducteurs puissants : carbamazépine, phénytoïne, rifampicine... ; Inducteurs modérés : bosentan, éfavirenz, modafinil...</i>	⚠ ↘ C° plasmatique du brigatinib (inefficacité) → Eviter l'association avec des inducteurs puissants. En cas d'association avec un inducteur modéré, augmenter la dose de brigatinib par paliers de 30 mg après 7 jours (jusqu'à un maximum 2 fois la dose de brigatinib tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré)
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>antifongiques azolés, clarithromycine, inhibiteurs de protéases, pamplemousse...</i>	⚠ ↗ C° plasmatique du brigatinib (toxicité) → si association inévitable, réduire la dose de brigatinib d'environ 50% (de 180 mg à 90 mg, ou de 90 mg à 60 mg). Lors de l'arrêt de l'inhibiteur, reprise au palier de dose toléré avant son initiation.
	Substrats du CYP3A4 avec MTE <i>ciclosporine, fentanyl, sirolimus, tacrolimus...</i>	⚠ ↘ C° plasmatique des substrats (inefficacité)
	Antisécrétoires antihistaminiques H2 <i>(cimétidine), IPP</i>	⚠ Risque de ↘ biodisponibilité du brigatinib (absorption pH-dépendante ; inefficacité)
A prendre en compte	Substrats des transporteurs P-gp, BCRP, OCT1, MATE1, MATE2K	⚠ Risque d'↗ C° plasmatique des substrats → Surveillance si substrats avec marge thérapeutique étroite (ex : digoxine, dabigatran, méthotrexate)
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; MATE1 et MATE2K : protéines d'extrusion de multimédicaments et toxines 1 et de 2K ; MTE : marge thérapeutique étroite ; OCT1 : transporteur du cation organique 1 ; P-gp : glycoprotéine-P



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée, photosensibilité	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullissant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (érythème couvrant > 30 % de la surface corporelle et érythème avec bulles ; nécessitant un traitement par corticoïdes per os ; nécessité d'un traitement antalgique (ex : morphiniques ou AINS) ; voir § 4.2 du RCP.)
Affections du système nerveux	
Neuropathies périphériques, paresthésies	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance adaptée. Traitement symptomatique par antalgique ± antiépileptique ± antidépresseur. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP.)
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récurrences). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP.) En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (augmentation de 7 selles ou plus/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation ; voir § 4.2 du RCP.)
Stomatite, mucite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (douleur, érythème diffus, ulcération confluyente, alimentation liquide ; voir § 4.2 du RCP.)
Affections oculaires	
Troubles visuels	Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (acuité visuelle de 5/10 ou plus ; voir § 4.2 du RCP.)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée, toux	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et radiologique adaptées. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 1</u> (essoufflement lors d'un effort modéré ; voir § 4.2 du RCP.)
Affections vasculaires	
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; voir § 4.2 du RCP.)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperglycémie	Surveillance clinique et biologique adaptées (cf. page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (> à 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L ; voir § 4.2 du RCP.)

D'autres EI peuvent survenir : arthralgies, bradycardie, fatigue, fièvre, hématotoxicité, hépatotoxicité, myalgies/rhabdomyolyse, neuropathies périphériques, œdèmes, pancréatites, pneumonie... (liste non exhaustive, voir RCP)
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.



Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 11/09/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)