



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>

Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK)** ciblant **ALK, ROS1 (c-ros oncogene 1) et IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor)**. Dans les études *in vitro* et *in vivo*, le brigatinib a inhibé l'autophosphorylation d'ALK et la phosphorylation médiée par ALK de la protéine de signalisation située en aval STAT3.

=> Indiqué en **monothérapie** pour le traitement des adultes atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ALK +, prétraités par crizotinib ou non précédemment traités** par un ITK ciblant la mutation ALK+.

**ITK**  
ALK,  
ROS1,  
IGF-1R



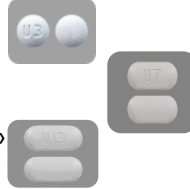
## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1,2</sup>

• **Boîtes de 28 comprimés pelliculés (cp)**, blancs à blanc cassé, dosés à :

30 mg Ronds, ~ 7 mm de diamètre, inscription « U3 »

90 mg Ovaux, ~ 15 mm de longueur, inscription « U7 »

180 mg Ovaux, ~ 19 mm de longueur, inscription « U13 »



• **Kit d'initiation** = 7 cp à 90mg + 21 cp à 180mg

• Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner en pilulier

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>3</sup>

• Prescription hospitalière (Liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale

• Surveillance particulière pendant le traitement

• Dispensation en pharmacies de ville



### POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE<sup>1</sup>

Dose initiale de **90 mg une fois par jour les 7 premiers jours puis 180 mg une fois par jour en continu**.

Poursuite du traitement tant qu'un bénéfice clinique est observé.

Si interruption de plus de 14 jours hors survenue d'effets indésirables => reprise du traitement à 90 mg / j pendant 7 jours avant d'augmenter jusqu'à la dose précédemment tolérée.

Adaptations possibles jusqu'à 60 mg/j selon tolérance (voir § 4.2 RCP)





IR ou IH sévère => dose initiale réduite 60 mg / j les 7 premiers jours puis 120 mg / j

**1 prise par jour à heure fixe pendant ou en dehors des repas**

Cp à avaler entiers, sans être écrasés ou dissous

En cas d'oubli ou de vomissement => ne pas prendre la dose oubliée, poursuivre le traitement à l'heure habituelle le lendemain et le noter dans le carnet de suivi <sup>5</sup>

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ Statut ALK	◆ Avant mise en route du traitement	
◆ Fonction hépatique (transaminases, bilirubine, PAL)	◆ Avant, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis régulièrement et selon clinique	
◆ NFS, iono, fonction rénale et enzymes pancréatiques (lipase, amylase)		
◆ CPK	◆ Avant, puis régulièrement et selon clinique	+ Auto-surveillance par le patient (douleurs, sensibilité ou faiblesse musculaire)
◆ Glycémie à jeun		+ Traitement hypoglycémiant à instaurer ou optimiser si besoin
◆ Pression artérielle, fréquence cardiaque et QT		+ Fréquence cardiaque à surveiller plus fréquemment si association inévitable avec un médicament ou substance bradycardisante
◆ Fonction pulmonaire	◆ En particulier au cours de la première semaine de traitement Prudence chez le sujet âgé et/ou si délai cours après l'arrêt du crizotinib (< 7j)	
◆ Fonction oculaire	◆ Information patient pour auto-surveillance	
◆ Grossesse	◆  Contraception efficace non hormonale pendant le traitement + 4 mois après	
	◆  Contraception efficace pendant le traitement + 3 mois après	
◆ Intolérance ou allergie	◆ Avant ; ce médicament contient notamment du lactose	

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Contre-indication</b>	<b>Millepertuis</b>	↘ concentrations plasmatiques (C°) du brigatinib ( <b>inefficacité</b> )
<b>Association déconseillée</b>	<b>Inducteurs du CYP3A4</b> <i>carbamazépine, rifampicine, phénytoïne, apalutamide...</i>	↘ C° brigatinib ( <b>inefficacité</b> ) => Surveillance si association inévitable
	<b>Inhibiteurs puissants CYP3A4</b> <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	↗ C° brigatinib ( <b>toxicité</b> ) => Réduction d'~50% de la dose de brigatinib si association inévitable + surveillance => Surveillance avec les inhibiteurs modérés du CYP 3A4
	<b>Substrats CYP3A4 avec MTE</b> <i>alfentanil, fentanyl, quinidine, ciclosporine, sirolimus, tacrolimus...</i>	↘ C° substrats ( <b>inefficacité</b> ) => Surveillance si association inévitable
<b>A prendre en compte</b>	<b>Anti-sécrétoires anti-H2 et IPP</b>	↘ Biodisponibilité du lapatinib car absorption digestive pH-dépendante
	<b>Substrats des transporteurs (P-gp et BCRP, OCT1, MATE1, MATE2K)</b>	Risque d'↗ C° substrats => Surveillance si substrats avec MTE (ex : digoxine, dabigatran, méthotrexate)
	<b>Phytothérapie, tisanes</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : Hedrine) => Contacter votre OMEDIT ou votre <a href="#">CRPV</a> si besoin

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

**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive)

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,5

Toxicité & fréquence	Prévention et conduite à tenir	
<b>Gastro-intestinale</b>		
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Très fréquent	Fractionner l'alimentation, boisson entre les repas, éviter les aliments frits, gras ou épicés... Si vomissement : ne pas reprendre ni doubler la prise suivante. Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI 5). Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si grade ≥2 (>1 vomissement/j, ↘ apports alimentaires).
Diarrhées	Très fréquent	Bonne hydratation (≥ 2L/j), privilégier une alimentation pauvre en fibres (féculents, carotte, banane...), éviter certains aliments (café, boissons glacées, laitages, alcool, fruits-légumes crus, céréales, gras, épices...) Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité +/- anti-infectieux selon étiologie 5. Grade ≥3 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
Stomatites, mucites	Très fréquent	Hygiène bucco-dentaire, hydratation, bains de bouche, éviter alcool, café, tabac et certains aliments... Antalgiques, bains de bouche +/- anti-infectieux selon gravité 5. Grade ≥3 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
<b>Dermatologique</b>		
Eruption cutanée, prurit	Très fréquent	Savon doux sans parfum, photoprotection, hydratation cutanée...
Sècheresse, photosensibilité	Fréquent	Emollients +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes +/- traitement des surinfections selon la sévérité 5. Grade ≥3 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
<b>Cardiovasculaire et pulmonaire</b>		
Hypertension	Très fréquent	Surveillance et auto-mesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Grade ≥ 3 (PAS ≥ 140 après plusieurs mesures répétées, PAS ≥ 160, hypertension symptomatique) : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
Bradycardie, allongement intervalle QT	Fréquent	Correction de toute hypokaliémie ou hypomagnésémie. Bradycardie symptomatique => suspension et réévaluation de l'ensemble des traitements. Arrêt définitif en cas de bradycardie menaçant le pronostic vital, si aucun médicament concomitant contribuant à la bradycardie n'a été identifié ou en cas de récurrence.
Dyspnée, toux, fièvre	Très fréquent	Surveillance, notamment au cours des 7 premiers jours de traitement (des cas de pneumopathies interstitielles diffuses/pneumopathies inflammatoires ont été rapportés). Grade ≥3 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
<b>Ophthalmologique</b>		
Troubles visuels	Très fréquent	Examen ophtalmologique et diminution de la posologie à envisager en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes visuels sévères.
<b>Métabolisme</b>		
Hyperglycémie	Très fréquent	Suspension jusqu'à contrôle glycémique satisfaisant, reprise à dose adaptée (voir § 4.2 du RCP).
<p><b>D'autres EI peuvent survenir : hématototoxicité, hépatotoxicité, arthralgies, myalgies, ↗CPK, ↗enz. pancréatiques, troubles iono, neuropathies périphériques, constipation, fatigue ... (liste non exhaustive, voir RCP)</b></p> <p><b>Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre <a href="#">CRPV</a> et/ou à les contacter en cas de question.</b></p>		

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 29/07/2020) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [BdM IT](#) ; 3 - [RSP ANSM](#) ; 4 - [Thésaurus IM de l'ANSM](#) ; 5 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)