

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. Dénomination du médicament

Lonsurf 15 mg / 6,14 mg, comprimés pelliculés.

### 2. Compositions qualitative et quantitative en substances actives et en excipients

#### Substances actives :

Trifluridine .....15,000 mg  
Tipiracil (sous forme de chlorhydrate).....6,140 mg

#### Excipients Qsp un comprimé.

**Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 90,735 mg de lactose monohydraté.**

### 3. Forme pharmaceutique et présentations

Comprimé pelliculé.

Le comprimé est blanc, biconvexe, rond, pelliculé, d'un diamètre de 7,1 mm, d'une épaisseur de 2,7 mm et porte les inscriptions «15 » sur une face, et « 102 » et « 15 mg » sur l'autre face, à l'encre grise.

Boîtes de 20 et 60 comprimés.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

##### Cancer colorectal

Lonsurf est indiqué en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR,

Lonsurf est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique :

- précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR,
- ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.

##### Cancer gastrique

Lonsurf est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (CGm) incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne ayant été précédemment traités avec au moins deux protocoles de traitement systémique au stade avancé de la maladie (voir rubrique 5.1).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Lonsurf doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

**Posologie**

Chez l'adulte, la dose initiale recommandée, en monothérapie ou en association au bévacizumab, est 35 mg/m<sup>2</sup>/dose administrée par voie orale, à raison de 2 administrations par jour, aux Jours 1 à 5 puis aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement (1 cycle de traitement = 28 jours). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4).

Lorsque Lonsurf est utilisé en association au bévacizumab dans le traitement d'un CCR métastatique, la dose de bévacizumab est de 5 mg/kg de poids corporel administré 1 fois toutes les 2 semaines. Veuillez consulter l'information produit complète de bévacizumab.

La dose à prendre lors de chaque administration doit être calculée en fonction de la surface corporelle (SC) (voir Tableau 1). La dose ne doit pas dépasser 80 mg/dose.

Le patient ne doit pas compenser les doses oubliées ou non prises.

**Tableau 1 – Calcul de la dose initiale en fonction de la SC**

Dose initiale	SC (m <sup>2</sup> )	Dose par administration en mg (2x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2x par jour)		Dose journalière totale (mg)
			15mg/6,14mg	20mg/8,19mg	
<b>35 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

*Ajustements posologiques recommandés*

Des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles du patient.

Un maximum de 3 réductions de doses est autorisé, sans descendre sous la dose minimale de 20 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour. La dose ne doit ensuite pas être ré-augmentée si elle avait précédemment été réduite.

En cas de toxicités hématologiques et/ou non hématologiques, les patients doivent respecter les critères d'interruption et de reprise du traitement, ainsi que les modalités de réduction des doses administrées, mentionnés dans le Tableau 2, le Tableau 3 et le Tableau 4.

**Tableau 2 – Critères d'interruption et de reprise du traitement en cas de toxicité hématologique liée à la myélosuppression**

Paramètre	Critère d'interruption	Critère de reprise <sup>a</sup>
Neutrophiles	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Plaquettes	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

<sup>a</sup> Critères de reprise du traitement appliqués pour l'initiation du cycle de traitement suivant, et ce pour tous les patients, indépendamment du fait que les critères d'interruption aient été atteints.

**Tableau 3 – Adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables hématologiques ou non hématologiques**

Effet indésirable	Adaptation posologique recommandée
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie fébrile</li> <li>• Neutropénie de grade 4 (<math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>) ou thrombopénie (<math>&lt; 25 \times 10^9/l</math>) de grade 4 (selon la terminologie NCI CTCAE*) nécessitant de différer l'initiation du cycle suivant de plus d'1 semaine</li> <li>• Effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4 (selon la terminologie NCI CTCAE*), à l'exception des nausées et/ou vomissements de grade 3 contrôlés par un traitement antiémétique ou des diarrhées contrôlées par un médicament anti diarrhéique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre l'administration du traitement jusqu'à résolution de la toxicité à un niveau grade 1 ou au niveau <i>baseline</i> relevé avant traitement</li> <li>• Lors de la reprise du traitement, réduire la dose par administration de 5 mg/m<sup>2</sup> par rapport au dosage précédent (Tableau 4)</li> <li>• Il est possible de réduire la dose par administration jusqu'à un minimum de 20 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour (ou 15 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour en cas d'insuffisance rénale sévère)</li> <li>• Ne pas ré-augmenter la dose quand celle-ci a précédemment été réduite</li> </ul>

\*Terminologie usuelle de classification des événements indésirables

**Tableau 4 – Calcul de la dose par administration en fonction de la SC lors des diminutions de dose**

Dose après réduction	SC (m <sup>2</sup> )	Dose par administration en mg (2x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2x par jour)		Dose journalière totale (mg)
			15 mg/6,14mg	20 mg/8,19mg	
<b>Diminution de dose de niveau 1 : diminution de 35 mg/m<sup>2</sup> à 30 mg/m<sup>2</sup> par administration</b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 – 1,24	35	1	1	70
	1,25 – 1,39	40	0	2	80
	1,40 – 1,54	45	3	0	90
	1,55 – 1,69	50	2	1	100
	1,70 – 1,94	55	1	2	110
	1,95 – 2,09	60	0	3	120
	2,10 – 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
<b>Diminution de dose de niveau 2 : diminution de 30 mg/m<sup>2</sup> à 25 mg/m<sup>2</sup> par administration</b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10 – 1,29	30	2	0	60
	1,30 – 1,49	35	1	1	70
	1,50 – 1,69	40	0	2	80
	1,70 – 1,89	45	3	0	90
	1,90 – 2,09	50	2	1	100
	2,10 – 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
<b>Diminution de dose de niveau 3 : diminution de 25 mg/m<sup>2</sup> à 20 mg/m<sup>2</sup> par administration</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

<sup>a</sup> Pour une dose journalière totale de 50 mg, les patients doivent prendre 1 comprimé de Lonsurf 20 mg/8,19 mg le matin et 2 comprimés de Lonsurf 15 mg/6,14 mg le soir.

### **Populations particulières**

#### *Insuffisance rénale*

*Insuffisance rénale légère (60 ≤ clairance de la créatinine [CL<sub>Cr</sub>] ≤ 89 ml/min) ou modérée (30 ≤ [CL<sub>Cr</sub>] ≤ 59 ml/min) :*

Aucune modification de la posologie initiale n'est recommandée pour les patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- *Insuffisance rénale sévère ( $15 \leq [CL_{Cr}] \leq 29$  ml/min) :*

Une dose d'initiation de 20 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour est recommandée pour les patients avec une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose peut être diminuée à un minimum de 15 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour, en fonction de l'état de santé et de la tolérance du patient (voir tableau 5). Après réduction de la dose, aucune augmentation de dose n'est autorisée.

En cas de toxicité hématologique et/ou non-hématologique, les patients doivent suivre les critères d'interruption, de reprise et de diminution de dose indiqués dans le tableau 2, le tableau 3 et le tableau 5.

**Tableau 5 – Dose d'initiation et diminution de dose chez les patients avec insuffisance rénale sévère en fonction de la SC**

Dose après réduction	SC (m <sup>2</sup> )	Dose par administration en mg (2x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2x par jour)		Dose journalière totale (mg)
			15 mg/6.14 mg	20 mg/8.19 mg	
<b>Dose d'initiation</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
<b>Diminution de dose: diminution de 20 mg/m<sup>2</sup> à 15 mg/m<sup>2</sup> par administration</b>					
<b>15 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

a A la dose journalière totale de 50 mg, le patient doit prendre 1 comprimé dosé à 20 mg/8.19 mg le matin et deux comprimés dosés à 15 mg/6.14 mg le soir.

- *Stade terminal d'insuffisance rénale ( $[CL_{Cr}] < 15$  ml/min ou patients pour lesquels des dialyses sont nécessaires) :*

En l'absence de données disponibles, Lonsurf n'est pas recommandé chez les patients en stade terminal d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance hépatique

- *Insuffisance hépatique légère :*

Aucune modification de la posologie initiale n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

- *Insuffisance hépatique modérée ou sévère :*

L'incidence de l'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée avant le traitement (sur la base des données très limitées).

De ce fait l'administration de Lonsurf n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (selon les critères des groupes C et D du National Cancer Institute (NCI) définis par la bilirubine totale > 1.5 x LSN) avant le début du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Sujets âgés

Aucune modification de la posologie initiale n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients âgés de plus de 75 ans sont limitées.

### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Lonsurf dans la population pédiatrique pour les indications cancer colorectal métastatique (CCRm) et cancer gastrique métastatique (CGm).

### Particularités ethniques

Aucune modification de la posologie d'initiation n'est nécessaire du fait de l'origine ethnique des patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données concernant l'utilisation de Lonsurf chez les patients noirs/Afro-Américains sont limitées mais il n'existe aucune raison, au niveau biologique, de suspecter une différence de réponse dans ce sous-groupe de patients par rapport à la population générale.

## **Mode d'administration**

Voie orale. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir.

## **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Myélosuppression**

Lonsurf a entraîné une augmentation de l'incidence des cytopénies notamment anémies, neutropénies, leucopénies et thrombopénies.

Un hémogramme complet (numération formule sanguine) doit être réalisé préalablement à l'initiation du traitement, puis autant de fois que nécessaire pour permettre de contrôler la tolérance au traitement ; et au minimum avant chaque initiation d'un nouveau cycle de traitement.

Le traitement par Lonsurf ne doit pas être instauré si la numération absolue de neutrophiles est inférieure à  $1,5 \times 10^9/l$ , si la numération plaquettaire est inférieure à  $75 \times 10^9/l$ , ou encore si le patient présente un effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4 lié aux précédentes thérapies, important sur le plan clinique et non résolu.

Des cas d'infections graves ont été rapportés lors du traitement par Lonsurf (voir rubrique 4.8). La majorité d'entre eux a été rapportée dans un contexte de myélosuppression.

De ce fait, l'état du patient doit être étroitement surveillé et des mesures appropriées, telles que l'administration d'antibiotiques et de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), doivent être mises en place si l'état clinique du patient le nécessite. Dans les études RECOURSE et TAGS, respectivement 9,4%, 17,3% et 19,5% des patients inclus dans le groupe Lonsurf ont reçu du G-CSF principalement à titre curatif. Dans l'étude SUNLIGHT, 29,3% des patients inclus dans le groupe Lonsurf en association au bévacizumab ont reçu du G-CSF dont 16,3% à titre curatif.

### **Toxicité gastro-intestinale**

Lonsurf a entraîné une augmentation de l'incidence des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées.

Les patients présentant des nausées, des vomissements, des diarrhées et d'autres troubles gastro-intestinaux doivent être suivis attentivement et des anti-émétiques, des antidiarrhéiques et d'autres mesures telles que des mesures de réhydratation hydro-électrolytique peuvent être administrés s'ils sont cliniquement indiqués.

Une modification posologique (report de l'administration du traitement et/ou diminution de la dose administrée) doit être envisagée si nécessaire (voir rubrique 4.2).

### **Insuffisance rénale**

Lonsurf n'est pas recommandé chez des patients en stade terminal d'insuffisance rénale (patients ayant une clairance de la créatinine [CLCr] < 15 ml/min) ou pour lesquels des dialyses sont nécessaires) du fait que Lonsurf n'ait pas fait l'objet d'études chez ces patients (voir rubrique 5.2).

L'incidence globale des événements indésirables (EI) est similaire pour les sous-groupes de patients avec fonction rénale normale ([CLCr] ≥ 90 ml/min), avec insuffisance rénale légère ( $60 \leq [CLCr] \leq 89$  ml/min) ou modérée ( $30 \leq [CLCr] \leq 59$  ml/min). Cependant, l'incidence des EIs graves, sévères et EIs conduisant à une modification de dose a tendance à augmenter avec des niveaux élevés d'insuffisance rénale. De plus, une exposition plus importante à la trifluridine et au chlorhydrate de tipiracil a été observée pour les patients avec une insuffisance rénale modérée comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2).

Chez les patients avec insuffisance rénale sévère ( $15 \leq [CLCr] \leq 29$  ml/min) et une dose d'initiation ajustée de 20 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour, le profil de sécurité était similaire à celui de Lonsurf chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Leur exposition à la trifluridine était similaire à celle des patients avec fonction rénale normale et leur exposition au chlorhydrate de tipiracil était augmentée par rapport à celle des patients avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Les patients ayant une insuffisance rénale doivent être suivis avec attention pendant le traitement par Lonsurf ; les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère doivent être plus fréquemment surveillés sur le plan hématologique.

### **Insuffisance hépatique**

L'incidence de l'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée avant le traitement (sur la base des données très limitées). De ce fait Lonsurf n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (selon les critères des groupes C et D du National Cancer Institute [NCI]) définis par la bilirubine totale > 1.5 x LSN) avant le début du traitement (voir rubrique 5.2).

### **Protéinurie**

La surveillance de la protéinurie au moyen d'un examen des urines par bandelette réactive est recommandée avant l'instauration et au cours du traitement (voir rubrique 4.8).

### **Intolérance au lactose**

Les comprimés de Lonsurf contiennent du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit aux patients atteints de galactosémie congénitale, aux patients ayant un déficit total en lactase (intolérants au lactose) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

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

Lors de la réalisation des études menées *in vitro*, la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le 5-[trifluorométhyl] uracile (FTY) n'ont pas inhibé l'activité des isoformes humaines du cytochrome P450 (CYP). Une évaluation *in vitro* indique que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil, et le FTY n'ont eu aucun effet inducteur sur les isoformes humaines du CYP (voir rubrique 5.2).

Des études *in vitro* ont montré que la trifluridine est un substrat vis-à-vis des transporteurs nucléosidiques CNT1, ENT1 et ENT2. De ce fait, la prudence est requise lors de l'utilisation des médicaments interagissant avec ces transporteurs. Le chlorhydrate de tipiracil étant un substrat des transporteurs OCT2 et MATE1, la concentration plasmatique pourrait par conséquent être augmentée si Lonsurf était administré en association avec des inhibiteurs de l'OCT2 ou du MATE 1.

La prudence est requise lors de l'utilisation de médicaments qui sont substrats vis-à-vis de la thymidine kinase humaine, comme par exemple la zidovudine. Ces médicaments, s'ils sont utilisés de façon concomitante avec Lonsurf, peuvent entrer en compétition avec la trifluridine lors de leur réaction d'activation par phosphorylation via la thymidine kinase. Par conséquent, lors de l'utilisation concomitante de médicaments antiviraux substrats de la thymidine kinase humaine, il faut surveiller une éventuelle diminution de l'efficacité de l'agent antiviral et envisager une alternative thérapeutique antivirale en ayant recours à des médicaments qui ne sont pas substrats de la thymidine kinase humaine, comme la lamivudine, la didanosine et l'abacavir (voir rubrique 5.1).

On ignore si Lonsurf peut réduire l'efficacité des traitements contraceptifs hormonaux. De ce fait, les patientes ayant recours à une contraception hormonale doivent également recourir à une méthode de contraception mécanique.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

##### **Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine**

Compte tenu des données disponibles chez l'animal, la trifluridine est susceptible de provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Toute grossesse doit être évitée pendant le traitement par Lonsurf et lors des 6 mois suivant la fin du traitement. Ainsi, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. L'effet de Lonsurf en termes de réduction d'efficacité des traitements contraceptifs hormonaux n'étant actuellement pas connu, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent également avoir recours à une méthode contraceptive mécanique.

Les patients masculins ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

##### **Grossesse**

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'utilisation de Lonsurf chez la femme enceinte. Du fait de son mécanisme d'action, la trifluridine est susceptible de provoquer des malformations congénitales en cas d'administration pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Lonsurf ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec Lonsurf.

##### **Allaitement**

On ne sait pas si la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et/ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la trifluridine, du chlorhydrate de tipiracil, et/ou de leurs métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Lonsurf.

### **Fertilité**

Il n'existe pas de données concernant l'effet de Lonsurf sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de Lonsurf sur la fertilité, aussi bien chez les mâles que chez les femelles (voir rubrique 5.3). Il doit être conseillé aux patients qui souhaitent concevoir un enfant de demander des conseils en matière de procréation et de cryo-conservation d'ovules ou de sperme avant de commencer le traitement par Lonsurf.

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

Lonsurf a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des symptômes tels que fatigue, sensations vertigineuses ou malaises peuvent survenir au cours du traitement (voir rubrique 4.8).

### **4.8. Effets indésirables**

#### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant Lonsurf sont la myélosuppression et la toxicité gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

#### Lonsurf en monothérapie

Le profil de sécurité de Lonsurf en monothérapie est basé sur les données agrégées de 1114 patients atteints d'un cancer colorectal ou gastrique métastatiques dans les études cliniques contrôlées de phase III.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 30\%$ ) sont les neutropénies (53% [34%  $\geq$  Grade 3]), les nausées (31% [1%  $\geq$  Grade 3]), la fatigue (31% [4%  $\geq$  Grade 3]) et l'anémie (30% [11%  $\geq$  Grade 3]).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment ( $\geq 2\%$ ) entraîné l'arrêt du traitement, une réduction de dose, le report ou l'interruption d'une administration sont la neutropénie, l'anémie, la fatigue, la leucopénie, la thrombopénie, la diarrhée et la nausée.

#### Lonsurf en association au bévacizumab

Le profil de sécurité de Lonsurf en association au bévacizumab est basé sur les données de 246 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique de l'étude clinique contrôlée de phase III (SUNLIGHT).

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 30\%$ ) sont la neutropénie (69 % [48 %  $\geq$  Grade 3]), la fatigue (35 % [3 %  $\geq$  Grade 3]) et la nausée (33 % [1 %  $\geq$  Grade 3]).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment ( $\geq 2\%$ ) entraîné l'arrêt du traitement, une réduction de dose, le report ou l'interruption d'une administration de Lonsurf lorsqu'il est utilisé en association au bévacizumab ont été la neutropénie, la fatigue, la thrombopénie, la nausée et l'anémie.

Lorsque Lonsurf est utilisé en association au bévacizumab, la fréquence des effets indésirables suivants a augmenté par rapport à Lonsurf en monothérapie : neutropénie (69 % versus 53 %), neutropénie sévère (48 % versus 34 %), thrombopénie (24 % versus 16 %), stomatite (11 % versus 6 %).

#### **Tableau des effets indésirables**

Les effets indésirables observés sur 533 patients atteints de cancer colorectal métastatique traités dans le cadre de l'étude clinique de phase III contrôlée versus placebo (RECOURSE) et sur 335 patients atteints de cancer gastrique métastatique traités dans le cadre de l'étude clinique de phase III contrôlée versus placebo (TAGS), sur 246 patients traités par Lonsurf en monothérapie et sur 246 patients traités par Lonsurf en association au bévacizumab pour un cancer colorectal métastatique dans l'étude clinique contrôlée de phase III (SUNLIGHT), sont présentés dans le tableau 6. Ils sont présentés par classes de

systèmes d'organes (SOC - System Organ Class) et la terminologie MedDRA (Dictionnaire médical des affaires réglementaires liées aux médicaments) appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction, ses symptômes, ainsi que les pathologies liées.

Les effets indésirables connus pour Lonsurf administré seul ou avec bévacizumab peuvent survenir lors d'un traitement en association à ces médicaments, même si ces effets n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques portant sur le traitement en association.

Les effets indésirables sont regroupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; et rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 6 – Effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez des patients traités par Lonsurf**

<i>System Organ Class</i> (MedDRA) <sup>a</sup>	Effets indésirables	Fréquence	
		Monothérapie	Association avec bévacizumab
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires basses	Fréquent	-
	Sepsis neutropénique	Peu fréquent	-
	Infection des voies biliaires	Peu fréquent	-
	Infection	Peu fréquent	Fréquent
	Infection urinaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Infection bactérienne	Peu fréquent	-
	Infection à <i>Candida</i>	Peu fréquent	-
	Conjonctivite	Peu fréquent	-
	Zona	Peu fréquent	-
	Grippe	Peu fréquent	-
	Infection des voies respiratoires supérieures	Peu fréquent	-
	Entérite infectieuse	Rare	-
	Choc septique <sup>b</sup>	Rare	-
	Gingivite	Rare	Peu fréquent
	Intertrigo inter-orteils (pied d'athlète)	Rare	-
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Douleur cancéreuse	Peu fréquent	-
Affections hématologiques et du	Anémie	Très fréquent	Très fréquent
	Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
	Leucopénie	Très fréquent	Fréquent
	Thrombopénie	Très fréquent	Très fréquent
	Neutropénie fébrile	Fréquent	Peu fréquent
	Lymphopénie	Fréquent	Fréquent
	Pancytopénie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Erythropénie	Peu fréquent	-
	Leucocytose	Peu fréquent	-
	Monocytopénie	Peu fréquent	-
	Monocytose	Peu fréquent	-
Granulocytopénie	Rare	-	
Troubles du métabolisme et de	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Très fréquent
	Hypoalbuminémie	Fréquent	Peu fréquent
	Déshydratation	Peu fréquent	-
	Hyperglycémie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hyperkaliémie	Peu fréquent	-
	Hypocalcémie	Peu fréquent	-

<b>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>	
		<b>Monothérapie</b>	<b>Association avec bévacizumab</b>
	Hypokaliémie	Peu fréquent	-
	Hyponatrémie	Peu fréquent	-
	Hypophosphatémie	Peu fréquent	-
	Goutte	Rare	-
	Hypernatrémie	Rare	-
Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent	-
	Insomnie	Peu fréquent	-
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Fréquent	Fréquent
	Sensation vertigineuse	Peu fréquent	Fréquent
	Céphalées	Peu fréquent	Fréquent
	Neuropathie périphérique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Paresthésie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Léthargie	Peu fréquent	-
	Neurotoxicité	Peu fréquent	-
	Sensation de brûlure	Rare	-
	Dysesthésie	Rare	-
	Hyperesthésie	Rare	-
	Hypoesthésie	Rare	-
	Syncope	Rare	-
Affections oculaires	Cataracte	Rare	-
	Diplopie	Rare	-
	Sècheresse oculaire	Rare	-
	Vision floue	Rare	-
	Baisse de l'acuité visuelle	Rare	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu fréquent	-
	Inconfort auditif	Rare	-
Affections cardiaques	Angine de poitrine	Peu fréquent	-
	Arythmie	Peu fréquent	-
	Palpitations	Peu fréquent	-
Affections vasculaires	Hypertension	Peu fréquent	Fréquent
	Bouffée congestive	Peu fréquent	-
	Hypotension	Peu fréquent	-
	Embolie	Rare	-
Affections respiratoires,	Dyspnée	Fréquent	Fréquent
	Embolie pulmonaire <sup>b</sup>	Peu fréquent	-
	Dysphonie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent	-
	Épistaxis	Peu fréquent	-
	Rhinorrhée	Rare	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Rare	-
	Épanchement pleural	Rare	-
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Très fréquent	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent	Très fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent	Fréquent
	Stomatite	Fréquent	Très fréquent
	Constipation	Fréquent	Fréquent
	Iléus	Peu fréquent	-
	Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent	-
	Colite	Peu fréquent	Peu fréquent
	Ulcération de la bouche	Peu fréquent	Fréquent
	Affections buccales	Peu fréquent	Fréquent
	Distension abdominale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Inflammation anale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Peu fréquent

<b>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>	
		<b>Monothérapie</b>	<b>Association avec bévacizumab</b>
	Flatulences	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gastrite	Peu fréquent	-
	Reflux gastro-œsophagien	Peu fréquent	-
	Glossite	Peu fréquent	-
	Perturbations de la vidange gastrique	Peu fréquent	-
	« Haut-le-cœur »	Peu fréquent	-
	Affections dentaires	Peu fréquent	-
	Ascite	Rare	-
	Pancréatite aiguë	Rare	-
	Subiléus	Rare	-
	Mauvaise haleine	Rare	-
	Polype buccal	Rare	-
	Entérocolite hémorragique	Rare	-
	Saignement gingival	Rare	-
	Œsophagite	Rare	-
	Maladies parodontales	Rare	-
	Proctalgie	Rare	-
	Reflux gastrique	Rare	-
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie	Fréquent	Fréquent
	Hépatotoxicité	Peu fréquent	-
	Dilatation biliaire	Rare	-
Affections de la peau et du tissu	Alopécie	Fréquent	Fréquent
	Sècheresse cutanée	Fréquent	Fréquent
	Prurit	Fréquent	Peu fréquent
	Rash	Fréquent	Peu fréquent
	Onychopathies	Peu fréquent	Peu fréquent
	Erythrodysesthésie palmo- plantaire <sup>c</sup>	Peu fréquent	Peu fréquent
	Acné	Peu fréquent	-
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Urticaire	Peu fréquent	-
	Cloques	Rare	-
	Érythème	Rare	-
	Réactions de photosensibilité	Rare	-
	Exfoliation cutanée	Rare	-
Affections musculo-	Arthralgie	Peu fréquent	Fréquent
	Myalgie	Peu fréquent	Fréquent
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs des extrémités	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs osseuses	Peu fréquent	-
	Douleurs musculosquelettiques	Peu fréquent	-
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	-
	Gonflement des articulations	Rare	-
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Fréquent	Peu fréquent
	Insuffisance rénale	Peu fréquent	-
	Hématurie	Peu fréquent	-
	Troubles mictionnels	Peu fréquent	-
	Cystite non infectieuse	Rare	-
	Leucocyturie	Rare	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles menstruels	Rare	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies	Fatigue	Très fréquent	Très fréquent
	Fièvre	Fréquent	Peu fréquent
	Inflammation des muqueuses	Fréquent	Peu fréquent

<b>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>	
		<b>Monothérapie</b>	<b>Association avec bévacizumab</b>
	Malaise	Fréquent	-
	Œdème	Fréquent	-
	Altération de l'état général	Peu fréquent	-
	Douleur	Peu fréquent	Peu fréquent
	Sensation de variation de la température corporelle	Peu fréquent	-
	Xérose	Rare	-
Investigations	Perte de poids	Fréquent	Fréquent
	Elévation des enzymes hépatiques	Fréquent	Fréquent
	Elévation de la Phosphatase alcaline sanguine	Fréquent	Peu fréquent
	Elévation de la lactate déshydrogénase sanguine	Peu fréquent	-
	Elévation de la protéine C réactive	Peu fréquent	-
	Elévation de la créatininémie	Peu fréquent	-
	Elévation de l'urémie	Peu fréquent	-
	Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent	-
	Elévation de l'INR	Peu fréquent	-
	Augmentation du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)	Rare	-
	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	Rare	-
	Diminution des protéines totales	Rare	-

<sup>a</sup> Différents termes MedDRA considérés comme cliniquement similaires ont été regroupés en un seul terme.

<sup>b</sup> Des cas de décès ont été rapportés.

<sup>c</sup> Syndrome main-pied.

### **Population âgée**

Les patients de 65 ans et plus traités par Lonsurf en monothérapie ont présenté une incidence ( $\geq 5\%$ ) plus élevée des événements indésirables reliés au traitement suivants, comparativement aux patients de moins de 65 ans : neutropénie (58,9 % versus 48,2 %), neutropénie sévère (41,3 % versus 27,9 %), anémie (36,5 % versus 25,2 %), anémie sévère (14,1 % versus 8,9 %), diminution de l'appétit (22,6 % versus 17,4 %) et thrombopénie (21,4 % versus 12,1 %).

Lorsque Lonsurf est utilisé en association au bévacizumab, les patients âgés de 65 ans ou plus ont présenté une incidence plus élevée ( $\geq 5\%$ ) des événements indésirables reliés au traitement comparativement aux patients de moins de 65 ans : neutropénie (75,0 % versus 65,1 %), neutropénie sévère (57,0 % versus 41,8 %), fatigue (39,0 % versus 32,2 %), thrombopénie (28,0 % versus 20,5 %) et stomatite (14,0 % versus 8,9 %).

### **Infections**

Dans les études de phase III contrôlées versus placebo, des infections reliées au traitement sont plus fréquemment survenues chez les patients traités par Lonsurf (5,8%) que chez les patients ayant reçu le placebo (1,8%).

Dans l'étude clinique en association au bévacizumab, des infections liées au traitement sont survenues de manière similaire chez les patients ayant reçu Lonsurf en association au bévacizumab (2,8 %) comparativement aux patients traités par Lonsurf (2,4 %).

### **Protéinurie**

Dans les études de phase III contrôlées versus placebo, la survenue d'une protéinurie reliée au traitement a été plus fréquente dans le groupe de patients traités par Lonsurf (1,8%) comparativement au taux relevé chez ceux ayant reçu le placebo (0,9%). En termes de sévérité, il s'agissait pour tous ces cas de protéinuries de Grade 1 ou 2 (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude clinique en association au bévacizumab, un patient ayant reçu Lonsurf en association au bévacizumab (0,4 %) a rapporté une protéinurie reliée au traitement, qui était de grade 2, et aucune dans le groupe de patients traités par Lonsurf (voir rubrique 4.4).

### **Radiothérapie**

Dans l'étude RECORSE, l'incidence de survenue des effets indésirables hématologiques et liés à la myélosuppression a été légèrement plus importante chez les patients ayant préalablement été traités par radiothérapie (54,6 %), comparativement à celle constatée chez les patients n'en ayant préalablement pas reçue (49,2 %). Il convient de remarquer que l'incidence de survenue de neutropénies fébriles était plus importante chez les patients traités par Lonsurf et préalablement traités par radiothérapie que chez les patients n'en ayant préalablement pas reçue.

Dans l'étude RECORSE, l'incidence de survenue des effets indésirables hématologiques et liés à la myélosuppression a été légèrement plus importante chez les patients ayant préalablement été traités par radiothérapie (54,6 %), comparativement à celle constatée chez les patients n'en ayant préalablement pas reçue (49,2 %). Il convient de remarquer que l'incidence de survenue de neutropénies fébriles était plus importante chez les patients traités par Lonsurf et préalablement traités par radiothérapie que chez les patients n'en ayant préalablement pas reçue.

Dans l'étude clinique en association au bévacizumab, aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables hématologiques ou liés à la myélosuppression n'a été observée chez les patients ayant préalablement été traités par radiothérapie comparativement aux patients sans radiothérapie préalable dans les deux groupes de traitement de SUNLIGHT : Lonsurf avec bévacizumab (73,7 % versus 77,4 %) et dans le groupe de patients traités par Lonsurf (64,7 % versus 67,7 %).

### **Expérience post-commercialisation chez des patients atteints de cancers colorectaux avancés inopérables ou récurrents**

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients traités par Lonsurf.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté *via* le système national de déclaration.

### **4.9. Surdosage**

La dose de Lonsurf la plus élevée ayant été administrée au cours des études cliniques était de 180 mg/m<sup>2</sup> par jour.

Les effets indésirables rapportés et liés à un surdosage correspondaient au profil de sécurité connu.

La principale complication prévisible lors d'un surdosage est la myélosuppression.

Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage au Lonsurf.

La prise en charge médicale du surdosage doit comporter les mesures thérapeutiques habituelles et un accompagnement médical pour corriger les manifestations cliniques et prévenir leurs éventuelles complications.

## 5. Propriétés pharmacologiques

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anti métabolites. Code ATC : L01BC59.**

#### Mécanisme d'action

Lonsurf est composé d'un antinéoplasique, analogue nucléosidique de la thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase), le chlorhydrate de tipiracil, dans un rapport molaire 1: 0,5 (rapport pondéral de 1: 0,471).

Suite à son entrée dans les cellules cancéreuses, la trifluridine est phosphorylée par la thymidine kinase, puis métabolisée au sein de la cellule en un substrat de l'acide désoxyribonucléique (ADN), et ensuite directement incorporée dans l'ADN, interférant ainsi avec les fonctions de l'ADN, de façon à empêcher la prolifération des cellules cancéreuses.

Toutefois, la trifluridine est rapidement dégradée par la TPase et facilement métabolisée par un effet de premier passage après administration orale. C'est pourquoi elle est associée au chlorhydrate de tipiracil, inhibiteur de la TPase.

Dans les études non cliniques, l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil a fait preuve d'une activité antitumorale à la fois sur des lignées cellulaires de cancer colorectal sensibles au 5-fluorouracile (5-FU) et sur des lignées cellulaires de cancer colorectal résistantes au 5-FU.

L'activité cytotoxique de l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil observée à l'égard de plusieurs xénogreffes de tumeurs humaines était fortement corrélée à la quantité de trifluridine incorporée dans l'ADN, ce qui a confirmé que le mécanisme d'action principal consistait en l'intégration de la trifluridine dans l'ADN cellulaire.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans une étude menée en ouvert auprès de patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, Lonsurf n'a eu aucun effet cliniquement significatif en termes d'allongement de l'intervalle QT / QTc par rapport au placebo

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Cancer colorectal métastatique*

##### Étude randomisée de phase III comparant Lonsurf en monothérapie versus placebo

L'efficacité et la sécurité cliniques de Lonsurf ont été évaluées dans une étude de phase III (RECOURSE), internationale, randomisée, menée en double insu et contrôlée versus placebo, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant déjà été traités précédemment. Le critère primaire d'efficacité était la survie globale (SG), et les critères d'efficacité secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse globale (TRG), et le taux de contrôle de la maladie (TCM).

Au total, 800 patients ont été randomisés selon un ratio 2: 1 pour recevoir Lonsurf (N = 534) associé aux Meilleurs Soins de Support (MSS) ou le placebo (N = 266) associé au MSS. La posologie suivie reposait sur le calcul de dose en fonction de la surface corporelle (SC), avec une dose initiale égale à 35 mg/m<sup>2</sup> /dose administrée.

Au cours des 2 premières semaines, le traitement étudié était administré par voie orale sur les 5 premiers jours, à raison de 2 administrations par jour, le matin et le soir après les repas. Puis, ces 5 jours de traitement étaient suivis de 2 jours sans traitement.

S'en suivaient ensuite 14 jours sans traitement. Ce cycle de traitement était répété toutes les 4 semaines. Le traitement était maintenu jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2).

Sur la population des 800 patients randomisés, l'âge médian était de 63 ans, 61% des patients étaient des hommes, 58% étaient caucasiens, 35% étaient de type asiatique/oriental et 1 % des patients étaient de type noir/Afro-Américain ; par ailleurs, tous les patients avaient un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). La localisation première de la maladie était le côlon (62%) ou le rectum (38%). A l'inclusion, le gène KRAS était de type sauvage (49% des patients) ou avait subi une mutation (51% des patients). Le nombre médian de lignes de traitement antérieurement conduites pour traiter la maladie métastatique était égal à 3. Tous les patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan. Hormis 1 patient, tous avaient préalablement reçu du bevacizumab ; et excepté 2, tous les patients atteints de tumeurs avec gène KRAS de type sauvage avaient reçu du panitumumab ou du cétuximab. Après randomisation, les deux groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne les caractéristiques de la maladie et les caractéristiques démographiques.

Une analyse de la SG de l'étude réalisée comme prévu sur 72% (N = 574) des événements, a démontré un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif sur la SG pour le groupe Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS (hazard ratio (HR) = 0,68 ; intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [0,58 ; 0,81] ; p < 0,0001). Par ailleurs, la SG médiane était de 7,1 mois dans le groupe Lonsurf + MSS versus 5,3 mois dans le groupe placebo + BSC avec un taux de survie, à 1 an de 26,6% versus 17,6%. La SSP a été significativement améliorée chez les patients recevant le traitement Lonsurf + MSS (HR = 0,48; IC 95% [0,41 ; 0,57]; p < 0,0001) – (voir tableau 7, figure 1 et figure 2).

**Tableau 7 – Résultats d'efficacité issus de l'étude clinique de Phase III (RECOURSE) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique**

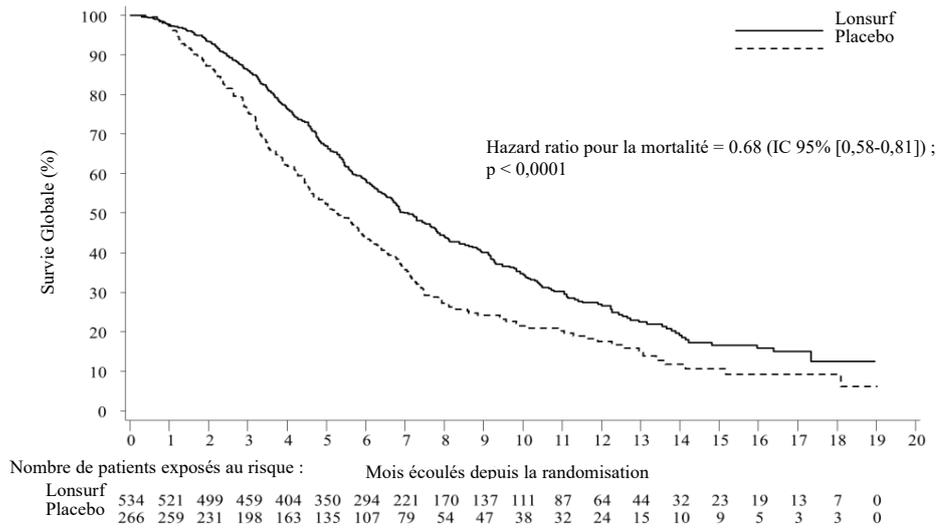
	Lonsurf + MSS (N=534)	Placebo + MSS (N=266)
<b>Survie globale</b>		
Nombre de décès, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
SG médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	7,1 [6,5 ; 7,8]	5,3 [4,6 ; 6,0]
Hazard ratio [IC 95%]	0,68 [0,58 ; 0,81]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0.0001 (tests unilatéral et bilatéral)	
<b>Survie sans progression</b>		
Nombre de progressions ou de décès, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
SSP médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9 ; 2,1]	1,7 [1,7 ; 1,8]
Hazard ratio [IC95%]	0,48 [0,41 ; 0,57]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	

<sup>a</sup> estimations Kaplan-Meier

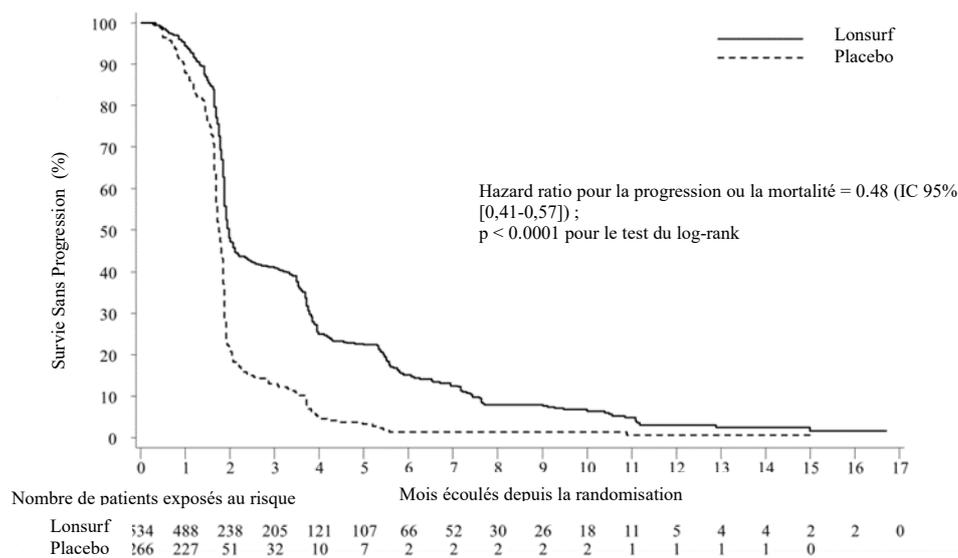
<sup>b</sup> Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

<sup>c</sup> test du log-rank stratifié (strates : statut du gène KRAS, temps écoulé depuis le diagnostic de la 1ère métastase, et région)

**Figure 1 – Survie Globale (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (RECOURSE)**



**Figure 2 – Survie Sans Progression (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (RECOURSE)**



Une analyse de la SG actualisée, réalisée sur 89 % (N = 712) des événements, a confirmé le bénéfice cliniquement et statistiquement significatif sur la SG dans le groupe Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS (HR = 0,69 ; IC à 95% [0,59 ; 0,81] ; p < 0,0001), avec une SG médiane de 7,2

mois versus 5,2 mois et des taux de survie à 1 an de 27,1% versus 16,6% , respectivement dans les groupes Lonsurf + MSS et placebo + MSS.

L'effet bénéfique de Lonsurf sur les critères de SG et de SSP par rapport au placebo a été observé de façon constante dans tous les sous-groupes pertinents prédéfinis c'est-à-dire quels que soient l'origine ethnique, la région géographique, l'âge (< à 65 ans ou ≥ à 65 ans), le sexe, le score sur l'échelle de performance ECOG, le statut du gène KRAS, le délai entre le diagnostic et l'apparition de la première métastase, le nombre de sites métastatiques et la localisation de la tumeur primaire. Ce bénéfice sur la survie est maintenu après ajustement prenant en compte tous les facteurs pronostiques significatifs, notamment le délai entre le diagnostic et l'apparition de la première métastase, le score sur l'échelle de performance ECOG et le nombre de sites métastatiques (HR = 0,69 ; IC 95% [0,58 ; 0,81]).

Soixante et un pour cent (61%, N = 485) des patients randomisés avaient préalablement été traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le cadre de leur dernier traitement avant la randomisation. Parmi eux, 455 (94%) étaient alors réfractaires à la fluoropyrimidine à ce moment. Pour ces patients, le bénéfice sur la SG avec Lonsurf a été maintenu (HR = 0,75 ; IC 95% [0,59 ; 0,94]).

Dix-huit pour cent (18 %, N = 144) des patients randomisés avaient reçu un traitement par régorafénib avant la randomisation. Pour ces patients, le bénéfice en termes de SG a été maintenu avec Lonsurf (HR = 0,69, IC 95% [0,45 ; 1,05]). L'effet bénéfique a également été maintenu chez les patients n'ayant jamais reçu de régorafénib (HR = 0,69 ; IC 95% [0,57 ; 0,83]).

Le TCM (réponse complète, ou réponse partielle, ou stabilisation de la maladie) était significativement plus élevé chez les patients traités avec Lonsurf (44% versus 16%,  $p < 0,0001$ ).

Le traitement par Lonsurf + MSS a entraîné une prolongation statistiquement significative de la durée de maintien à un score inférieur à 2 sur l'échelle de performance ECOG comparativement au groupe placebo + MSS. La durée médiane de passage à un score supérieur ou égal à 2 dans le groupe Lonsurf et dans le groupe placebo était respectivement de 5,7 mois et 4,0 mois, avec un hazard ratio de 0,66 (IC 95% [0,56 ; 0,78]),  $p < 0,0001$ .

### Étude randomisée de phase III comparant Lonsurf en association au bévacizumab versus Lonsurf en monothérapie

L'efficacité et la sécurité cliniques de Lonsurf en association au bévacizumab versus Lonsurf en monothérapie, ont été évaluées dans une étude internationale de phase III randomisée et en ouvert (SUNLIGHT) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant précédemment été traités avec au maximum deux protocoles de traitement systémique pour la maladie au stade avancé, comprenant une fluoropyrimidine, de l'irinotécan, de l'oxaliplatine, un anticorps monoclonal anti-VEGF et/ou un anticorps monoclonal anti-EGFR pour les patients présentant une tumeur de type RAS sauvage. La survie globale (SG) était le critère principal d'efficacité et la survie sans progression (SSP) était le principal critère secondaire d'efficacité.

Au total, 492 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir Lonsurf en association au bévacizumab (N = 246) ou Lonsurf en monothérapie (N = 246).

Les patients ont reçu Lonsurf (dose initiale de 35 mg/m<sup>2</sup>) administré par voie orale, deux fois par jour, aux Jours 1 à 5 et aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours, seul ou en association au bévacizumab (5 mg/kg) administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (aux Jours 1 et 15) de chaque cycle de 4 semaines. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2). Bévacizumab en monothérapie n'était pas autorisé.

Les caractéristiques basales étaient globalement équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian était de 63 ans (intervalle : 20 à 90), avec 44% ≥ 65 ans et 12% ≥ 75 ans, 52% des patients étaient des hommes et

95% étaient des patients blancs, 46% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 54% un indice de performance ECOG de 1. La localisation première de la maladie était le côlon (73%) ou le rectum (27%). Dans l'ensemble, 71 % des patients avaient une tumeur avec la mutation RAS. La durée médiane du traitement a été de 5 mois dans le groupe Lonsurf-Bévacizumab et de 2 mois dans le groupe Lonsurf. Au total, 92 % des patients avaient préalablement reçu deux protocoles de traitement anticancéreux pour un CCR au stade avancé, 5 % en avaient reçu un et 3 % en avaient reçu plus de deux. Tous les patients avaient préalablement reçu de la fluoropyrimidine, de l'irinotécan et de l'oxaliplatine, 72 % avaient préalablement reçu un anticorps monoclonal anti-VEGF et 94 % des patients présentant une tumeur de type RAS sauvage avaient déjà reçu un anticorps monoclonal anti-EGFR.

Lonsurf en association au bévacizumab a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP par rapport à Lonsurf en monothérapie (voir tableau 8 et figures 3 et 4).

**Tableau 8 - Résultats d'efficacité issus de l'étude clinique de Phase III (SUNLIGHT) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique**

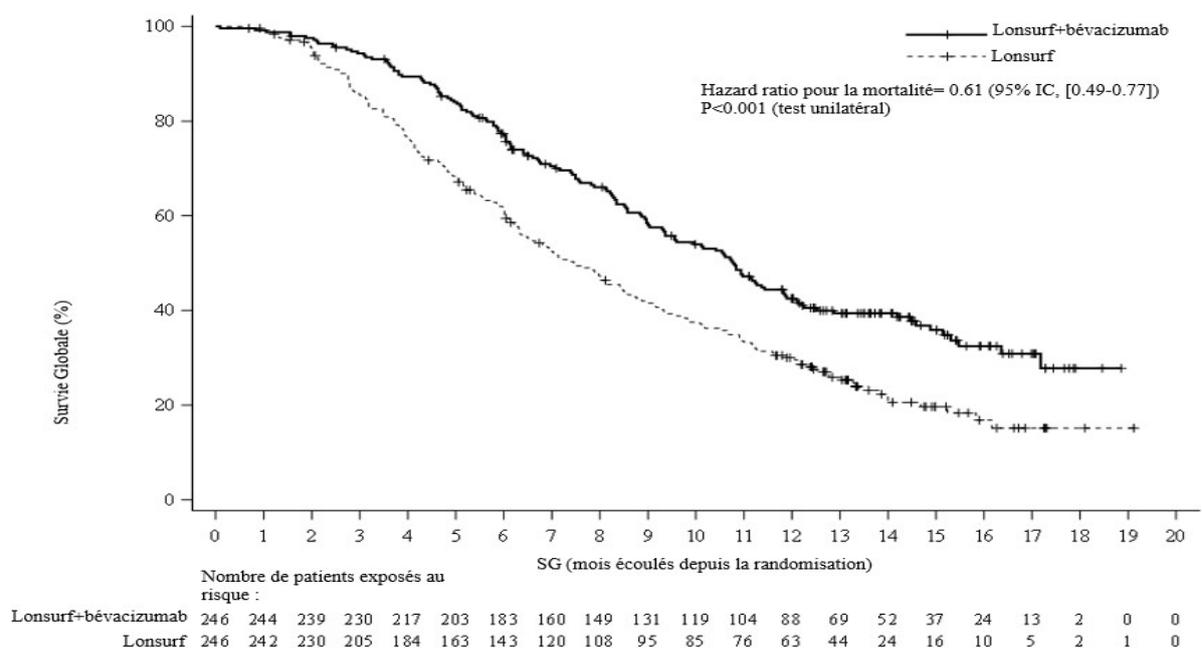
	Lonsurf + bévacizumab (N=246)	Lonsurf (N=246)
<b>Survie globale</b>		
Nombre de décès, N (%)	148 (60.2)	183 (74.4)
SG médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	10.8 [9.4 ; 11.8]	7.5 [6.3 ; 8.6]
Hazard ratio [IC 95%]	0.61 [0.49 ; 0.77]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0.001 (test unilatéral)	
<b>Survie sans progression (par investigateur)</b>		
Nombre de progressions ou de décès, N (%)	206 (83.7)	236 (95.9)
SSP médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5.6 [4.5 ; 5.9]	2.4 [2.1 ; 3.2]
Hazard ratio [95% IC]	0.44 [0.36 ; 0.54]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0.001 (test unilatéral)	

<sup>a</sup> estimations Kaplan-Meier

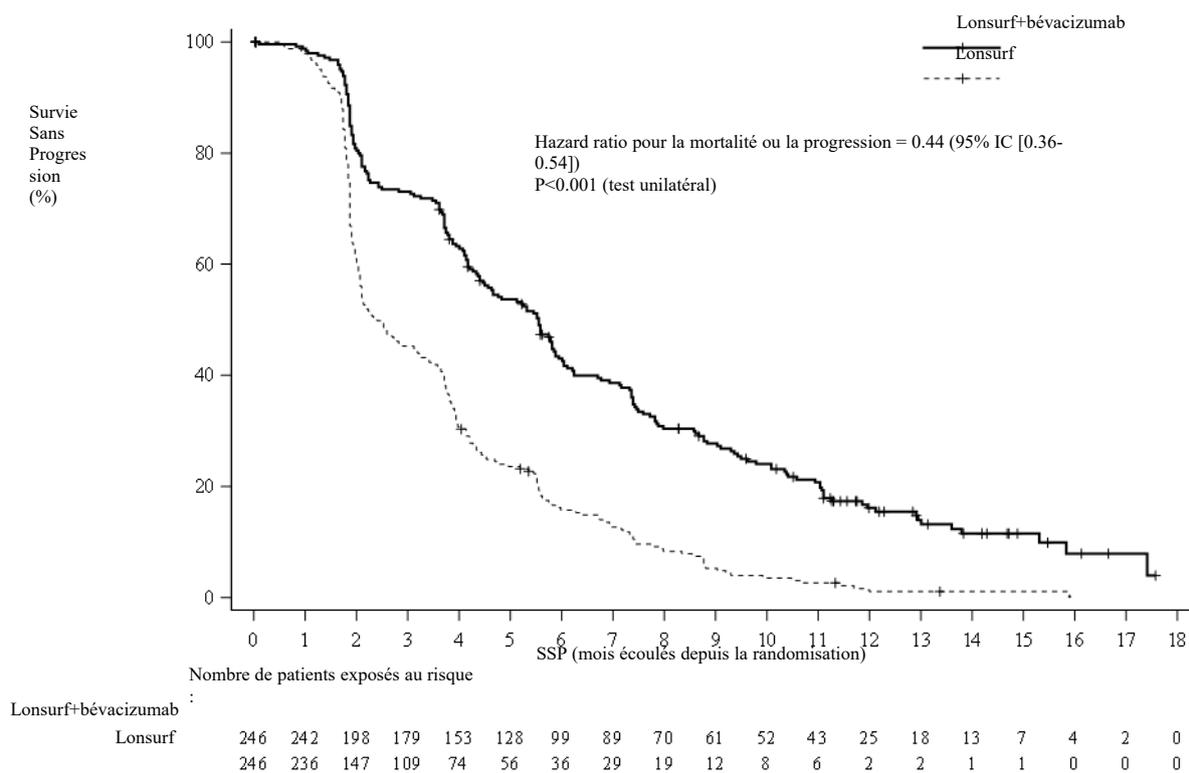
<sup>b</sup> Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

<sup>c</sup> test du log-rank stratifié (strates : région, délai depuis le diagnostic de la 1<sup>ère</sup> métastase et statut mutationnel RAS)

**Figure 3- Survie Globale (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (SUNLIGHT)**



**Figure 4 - Survie Sans Progression (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (SUNLIGHT)**



L'effet bénéfique de Lonsurf sur les critères de SG et de SSP a été observé de façon constante dans toutes les strates de randomisation et dans les sous-groupes prédéfinis, incluant le sexe, l'âge (< 65 ou ≥ 65 ans), la localisation de la tumeur primitive (droite ou gauche), le statut de performance ECOG (0 ou ≥ 1), une résection chirurgicale précédente, le nombre de sites métastatiques (1 à 2 ou ≥ 3), le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR < 3, NLR ≥ 3), le nombre préalable de protocole de traitement anticancéreux (1 ou ≥ 2), le statut BRAF, le statut MSI, le traitement préalable par bévacizumab et ultérieur par régorafénib.

### Cancer gastrique métastatique

L'efficacité et la sécurité cliniques de Lonsurf ont été évaluées dans une étude de phase III (TAGS), internationale, randomisée, menée en double insu et contrôlée *versus* placebo, chez des patients atteints de cancer gastrique métastatique (incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne) ayant été précédemment traités avec au moins deux protocoles de traitement systémique au stade avancé de la maladie, incluant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, de platine et de taxane ou d'irinotécan, et si appropriée une thérapie ciblée du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Le critère primaire d'efficacité était la survie globale (SG), et les critères d'efficacité secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse globale (TRG), le taux de contrôle de la maladie (TCM), le temps jusqu'à détérioration du score ≥ 2 sur l'échelle de performance ECOG et la qualité de vie. Les évaluations de tumeur, en accord avec le critère RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1) étaient réalisées par l'investigateur ou le radiologue sur site, toutes les 8 semaines,

Au total, 507 patients ont été randomisés selon un ratio 2: 1 pour recevoir Lonsurf (N = 337) associé aux Meilleurs Soins de Support (MSS) ou le placebo (N = 170) associé aux MSS. La posologie suivie reposait sur le calcul de dose en fonction de la surface corporelle (SC),

avec une dose initiale égale à 35 mg/m<sup>2</sup>/dose administrée. Au cours des 2 premières semaines, le traitement étudié était administré par voie orale sur les 5 premiers jours, à raison de 2 administrations par jour, le matin et le soir après les repas. Puis, ces 5 jours de traitement étaient suivis de 2 jours sans traitement. S'en suivaient ensuite 14 jours sans traitement. Ce cycle de traitement était répété toutes les 4 semaines. Le traitement était maintenu jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2).

Sur la population des 507 patients randomisés, l'âge médian était de 63 ans, 73% des patients étaient des hommes, 70% étaient caucasiens, 16% étaient de type asiatique et <1 % des patients étaient de type noir/Afro-Américain ; par ailleurs, tous les patients avaient un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'inclusion. La localisation de la tumeur primaire était l'estomac (71,0%), la jonction gastro-œsophagienne (28,6%) ou les 2 (0,4%). Le nombre médian de lignes de traitement antérieurement conduites pour traiter la maladie métastatique était égal à 3. Presque tous les patients (99,8%) avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, 100% des patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de platine et 90,5% avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de taxane. Environ la moitié des patients (55,4%) avaient préalablement reçu de l'irinotecan, 33,3% avaient préalablement reçu du ramucirumab et 16,6% avaient préalablement reçu une thérapie ciblant HER2. Après randomisation, les deux groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie.

Une analyse de la SG de l'étude réalisée comme prévu sur 76% (N = 384) des événements, a démontré un bénéfice statistiquement significatif sur la SG pour le groupe Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS avec un hazard ratio (HR) de 0,69 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [0,56 ; 0,85] ; p-values uni et bilatérales respectivement de 0,0003 et 0,0006) correspondant à une réduction du risque de décès de 31% dans le groupe Lonsurf. La SG médiane était de 5,7 mois (IC 95% [4,8, 6,2]) dans le groupe Lonsurf versus 3,6 mois (IC 95% [3,1, 4,1]) dans le groupe placebo, avec un taux de survie à 1 an de respectivement 21,2% et 13,0%. La SSP a été significativement améliorée chez les patients recevant le traitement Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS (HR = 0,57; IC 95% [0,47 ; 0,70]; p < 0,0001) – (voir tableau 9, figure 5 et figure 6).

**Tableau 9 – Résultats d'efficacité issus de l'étude clinique de Phase III (TAGS) chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique**

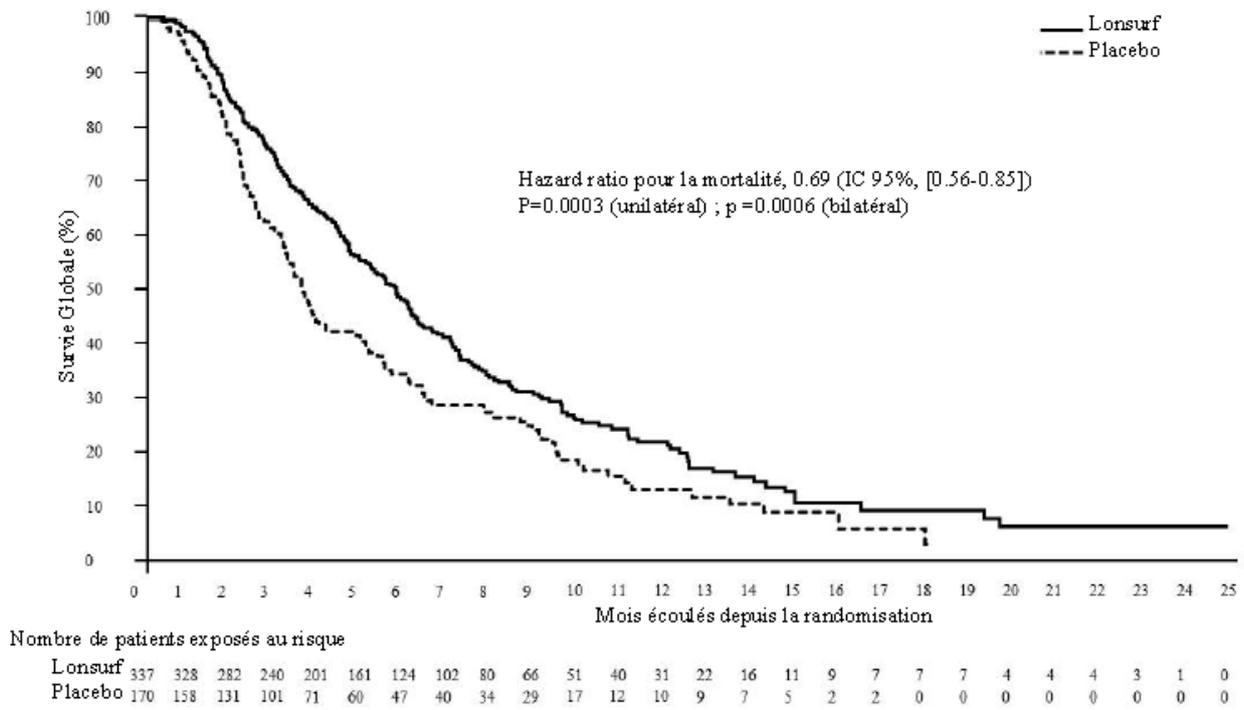
	<b>Lonsurf + MSS (N=337)</b>	<b>Placebo + MSS (N=170)</b>
<b>Survie Globale</b>		
Nombre de décès, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
SG médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5,7 [4,8 ; 6,2]	3,6 [3,1 ; 4,1]
Hazard ratio [IC 95%]	0,69 [0,56 ; 0,85]	
P-Value <sup>c</sup>	0,0003 (test unilatéral) et 0,0006 (test bilatéral)	
<b>Survie Sans Progression</b>		
Nombre de progressions ou de décès, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
SSP médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9 ; 2,3]	1,8 [1,7 ; 1,9]
Hazard ratio [IC95%]	0,57 [0,47 ; 0,70]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	

<sup>a</sup> estimations Kaplan-Meier

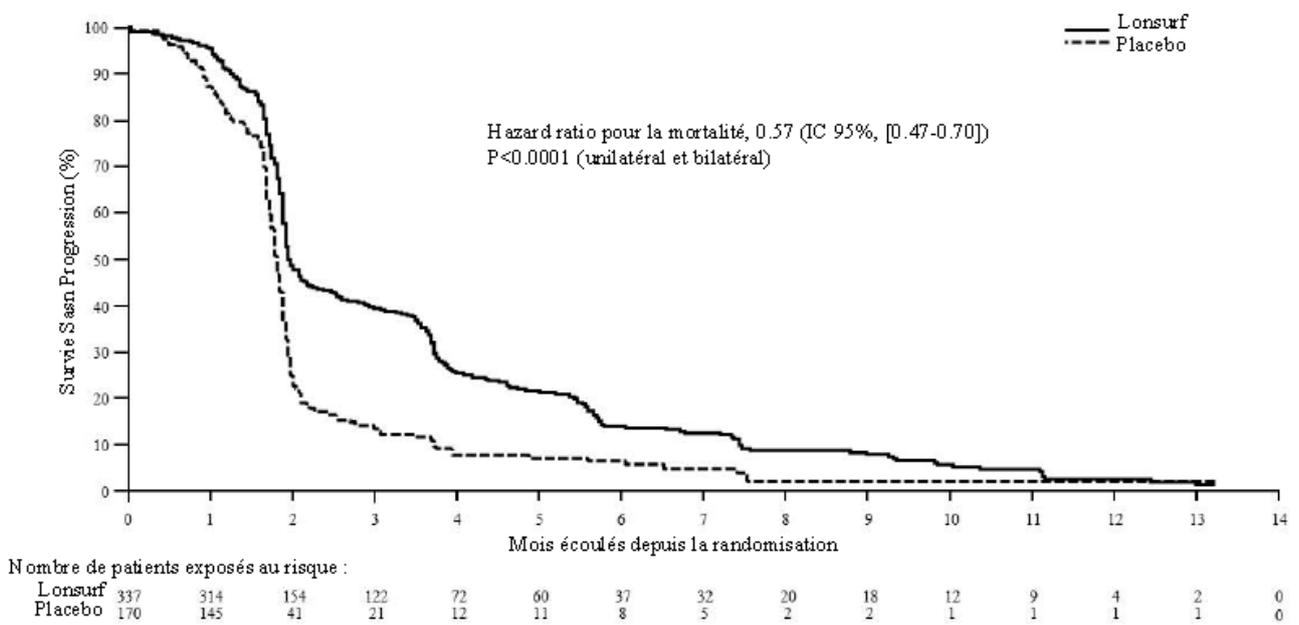
<sup>b</sup> Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

<sup>c</sup> test du log-rank stratifié (strates : région, statut ECOG à l'inclusion, traitement antérieur par ramucirumab)

**Figure 5 – Survie Globale (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique (TAGS)**



**Figure 6 – Survie Sans Progression (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique (TAGS)**



L'effet bénéfique sur les critères de SG et de SSP a été observé de façon constante dans toutes les strates de randomisation et dans la plupart des sous-groupes prédéfinis, incluant le sexe, l'âge (< à 65 ans ou  $\geq$  à 65 ans), l'origine ethnique, le score sur l'échelle de performance ECOG, le traitement antérieur par ramucirumab, le traitement antérieur par irinotecan, le nombre de protocoles de traitement antérieurs (2, 3,  $\geq$ 4), un antécédent de gastrectomie, la localisation de la tumeur primaire (estomac, jonction gastro-œsophagienne) et le statut HER2.

Le TRG (réponse complète + réponse partielle) n'était pas significativement plus élevé chez les patients traités avec Lonsurf (4,5% versus 2,1%,  $p = 0,2833$ ) mais le TCM (réponse complète, ou réponse partielle, ou stabilisation de la maladie) était significativement plus élevé chez les patients traités avec Lonsurf (44,1% versus 14,5%,  $p < 0,0001$ ).

La durée médiane de passage à un score supérieur ou égal à 2 sur l'échelle de performance ECOG était de 4,3 mois dans le groupe Lonsurf versus 2,3 mois dans le groupe placebo, avec un hazard ratio de 0,69 (IC 95% [0,562 ; 0,854]),  $p = 0,0005$ .

### **Population pédiatrique**

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lonsurf dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement du cancer colorectal métastatique réfractaire et du cancer gastrique métastatique réfractaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### **Sujets âgés**

Il n'existe que des données limitées chez des patients traités par Lonsurf âgés de 75 ans et plus :

- 87 patients (10%) dans le pool des données des études TAGS et RECORSE, parmi lesquels 2 patients étaient âgés de 85 ans et plus. L'efficacité de Lonsurf sur la SG était similaire chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez ceux âgés de 65 ans et plus.
- 58 patients (12 %) étaient âgés de 75 ans et plus, dont 1 patient âgé de 85 ans ou plus dans l'étude SUNLIGHT. L'effet de Lonsurf en association au bévacizumab sur la survie globale était similaire chez les patients âgés de < 65 ans et de  $\geq$  65 ans.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Après administration orale de Lonsurf avec de la trifluridine marquée au carbone 14 ([<sup>14</sup>C]-trifluridine), au moins 57 % de la dose de trifluridine administrée ont été absorbés et seulement 3% sont excrétés dans les selles. Après administration orale de Lonsurf avec du chlorhydrate de tipiracil marqué au carbone 14 ([<sup>14</sup>C]- chlorhydrate de tipiracil), au moins 27% de la dose de chlorhydrate de tipiracil administrée ont été absorbés et 50 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les selles, ce qui suggère que l'absorption gastro-intestinale du chlorhydrate de tipiracil est modérée.

Après administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) chez des patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, les temps moyens nécessaires pour atteindre les pics de concentration plasmatique (t<sub>max</sub>) de trifluridine et de chlorhydrate de tipiracil étaient respectivement d'environ 2 et 3 heures.

Dans les analyses pharmacocinétiques, après l'administration de doses répétées de Lonsurf (selon un cycle de 28 jours répété toutes les 4 semaines prévoyant l'administration d'une dose de 35 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois / jour sur les 5 premiers jours de chacune des 2 premières semaines, suivis de 2 jours sans traitement, puis 14 jours sans traitement), l'aire sous la courbe jusqu'à la dernière concentration mesurable (AUC<sub>0-last</sub>) de trifluridine a été environ 3 fois plus élevée après administration de doses répétées (Jour 12 du cycle 1)

qu'après administration d'une dose unique (1er jour du cycle 1). De même, le pic de concentration plasmatique (C<sub>max</sub>) de trifluridine a été environ 2 fois plus élevé.

Cependant, il n'y a pas d'accumulation de chlorhydrate de tipiracil ni de trifluridine lors de l'administration de cycles successifs (Jour 12 des cycles 2 et 3) de Lonsurf. Après administration de doses répétées de Lonsurf, à raison de 35 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, chez des patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, les temps moyens nécessaires pour atteindre les pics de concentration plasmatique (t<sub>max</sub>) de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil étaient respectivement d'environ 2 heures et 3 heures.

### **Rôle du chlorhydrate de tipiracil**

Une administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>/dose) multiplie par 37 l'AUC<sub>0-last</sub> moyen de la trifluridine et multiplie par 22 son C<sub>max</sub>, avec une variabilité réduite, comparativement aux chiffres observés lorsque la trifluridine est administrée seule (35 mg/m<sup>2</sup> /dose).

### **Effet de la prise alimentaire**

Après administration d'une dose unique de 35 mg/m<sup>2</sup> de Lonsurf à 14 patients porteurs de tumeurs solides ayant préalablement pris un repas standardisé riche en calories et en matières grasses, l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC) de la trifluridine n'a pas été modifiée. Cependant les valeurs du C<sub>max</sub> de la trifluridine, du C<sub>max</sub> du chlorhydrate de tipiracil et de l'AUC du chlorhydrate de tipiracil étaient diminuées d'environ 40% par rapport aux valeurs observées suite à l'administration du médicament à jeun. Lors des essais cliniques, Lonsurf a été administré dans l'heure qui suivait la fin des repas du matin et du soir (voir rubrique 4.2).

### Distribution

La fraction de trifluridine liée aux protéines plasmatiques humaines dépasse 96% et la trifluridine se lie principalement à l'albumine sérique. La fraction de chlorhydrate de tipiracil liée aux protéines plasmatiques est inférieure à 8%. Après administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé, le volume de distribution apparent (V<sub>d</sub> / F) était égal à 21 l pour la trifluridine et à 333 l pour le chlorhydrate de tipiracil.

### Biotransformation

La trifluridine est principalement métabolisée en FTY, un composé inactif, par la TPase. La trifluridine absorbée est métabolisée et excrétée dans les urines sous forme de FTY et d'isomères de trifluridine-glucuronide. D'autres métabolites mineurs, le 5-carboxyuracil et le 5-carboxy-2'-désoxyuridine ont également été détectés, mais à des taux faibles ou à l'état de traces dans le plasma et les urines.

Le chlorhydrate de tipiracil n'est pas métabolisé en présence de fraction intracellulaire S9 issue de foie humain ni lors de la mise en présence d'hépatocytes humains cryoconservés. Le chlorhydrate de tipiracil et le 6-hydroxyméthyluracile sont systématiquement les composé et métabolite majoritairement détectés dans le plasma, les urines et les selles.

### Élimination

Après l'administration de doses répétées de Lonsurf à la posologie recommandée, les délais moyens nécessaires pour que la concentration plasmatique de trifluridine diminue de moitié pendant la phase d'élimination (t<sub>1/2</sub>) étaient égaux à 1,4 heure au Jour 1 du cycle 1, et à 2,1 heures au Jour 12 du cycle 1.

Pour le chlorhydrate de tipiracil, les  $t_{1/2}$  moyens s'élevaient à 2,1 heures au Jour 1 du cycle 1 et à 2,4 heures au Jour 12 du cycle 1.

Après administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) chez des patients porteurs de tumeurs solides à un stade avancé, la clairance plasmatique après administration orale (CL / F) était égale à 10,5 l/h pour la trifluridine et à 109 l/h pour le chlorhydrate de tipiracil. Après une administration orale unique de Lonsurf contenant de la [14C]-trifluridine, l'excrétion totale cumulée du marqueur radioactif s'élevait à 60% de la dose administrée. La majorité de la fraction de produit marqué récupérée dans les urines (55% de la dose) avait été éliminée sous 24 heures. La fraction excrétée dans les selles ainsi que la fraction excrétée via l'air expiré représentaient toutes deux moins de 3% de la dose administrée.

Après administration orale unique de Lonsurf avec du [14C]-chlorhydrate de tipiracil, la part de composé radio-marqué excrété s'élevait à 77% de la dose initialement administrée dont 27% dans les urines et 50% dans les selles.

### Linéarité/non-linéarité

Dans une étude de recherche de dose (15 à 35 mg/m<sup>2</sup> 2 fois / jour), l'AUC de la trifluridine calculée entre les temps  $t_0$  et le temps correspondant à 10h après l'administration (AU<sub>C0-10</sub>) tendait à augmenter de façon plus importante que ce qui était susceptiblement attendu du fait de l'augmentation de la dose elle-même. Cependant, la clairance plasmatique après administration orale (CL / F) et le volume de distribution apparent (Vd / F) de la trifluridine étaient globalement constants sur un intervalle de doses allant de 20 à 35 mg/m<sup>2</sup>. Comme pour les autres paramètres concernant la trifluridine et le chlorhydrate de tipiracil, ces données semblent être proportionnelles à la dose.

### Pharmacocinétique dans les populations particulières

#### **Âge, sexe et différence ethnique**

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe et les différences ethniques n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la trifluridine ou du chlorhydrate de tipiracil.

#### **Insuffisance rénale**

Parmi les 533 patients de l'étude de RECOURSE qui ont reçu un traitement par Lonsurf, 306 (57%) patients avaient une fonction rénale normale (CLcr  $\geq$  90 ml/min), 178 (33%) avaient une insuffisance rénale légère (60  $\leq$  CLcr  $\leq$  89 ml/min), et 47 (9 %) avaient une insuffisance rénale modérée (30  $\leq$  CLcr  $\leq$  59 ml/min). Les données étaient manquantes pour 2 patients. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'ont pas été inclus dans l'étude.

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au Lonsurf chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (60  $\leq$  CLcr  $\leq$  89 ml/min) était similaire à l'exposition observée chez les patients ayant une fonction rénale normale (CLc  $\geq$  90 ml/min). Une exposition plus élevée de Lonsurf a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (30  $\leq$  CLcr  $\leq$  59 ml/min).

La CLcr estimée était une covariable significative pour la valeur de la CL / F de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil dans les deux modèles finalement établis.

Les rapports relatifs moyens des AUC observées chez les patients ayant une insuffisance légère (n = 38) et modérée (n = 16), et des AUC observées chez les patients ayant une fonction rénale normale (n = 84) étaient respectivement de 1,31 et 1,43 pour la trifluridine, et respectivement de 1,34 et 1,65 pour le chlorhydrate de tipiracil.

La pharmacocinétique de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil a été évaluée dans une étude spécifique chez des patients ayant un cancer et présentant une fonction rénale normale (CLcr  $\geq$  90 mL/min, N=12), une insuffisance rénale légère (60  $\leq$  CLcr  $\leq$  89 mL/min, N=12), une insuffisance rénale modérée (30  $\leq$  CLcr  $\leq$  59 mL/min, N=11) ou une insuffisance rénale sévère (15  $\leq$  CLcr  $\leq$  29 mL/min, N=8). Les patients avec insuffisance rénale sévère ont reçu une dose d'initiation ajustée de 20 mg/m<sup>2</sup>, 2

fois par jour (diminuée à 15 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour, en fonction de l'état de santé et de la tolérance du patient).

L'effet de l'altération de la fonction rénale après administration répétée a résulté en une augmentation de l'exposition totale à la trifluridine d'un facteur 1.6 et 1.4 chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère respectivement comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ; le C<sub>max</sub> est resté similaire.

L'exposition totale au chlorhydrate de tipiracil chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère était, respectivement, 2,3 et 4,1 fois plus importante après administration répétée que chez les patients avec fonction rénale normale ; ceci étant lié à la diminution plus importante de la clairance avec l'augmentation du degré d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du chlorhydrate de tipiracil et de la trifluridine n'a pas été étudiée chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale (patients ayant une clairance de la créatinine [CL<sub>cr</sub>] < 15 ml/min ou pour lesquels des dialyses sont nécessaires) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Insuffisance hépatique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les paramètres de la fonction hépatique dont les phosphatases alcalines (PAL 36-2322 U/l), l'aspartate aminotransférase (ASAT 11-197 U/l), l'alanine aminotransférase (ALAT 5-182 U/l) et la bilirubine totale (0,17-3,20 mg/dl) n'étaient pas des covariables significatives pour les paramètres pharmacocinétiques de la trifluridine ou du chlorhydrate de tipiracil.

L'albumine sérique a été identifiée comme facteur affectant la clairance de la trifluridine selon une corrélation négative. Pour les valeurs faibles de l'albumine allant de 2,2 à 3,5 g/dl, les valeurs correspondantes de clairance plasmatique de la trifluridine variaient de 4,2 à 3,1 L/h.

Dans une étude dédiée, la pharmacocinétique de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil ont été évalués chez des patients atteints de cancer présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (respectivement critères groupe B et C du National Cancer Institute (NCI)) et chez des patients ayant une fonction hépatique normale. Sur la base de données limitée et avec une variabilité considérable, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour la pharmacocinétique chez les patients présentant une fonction hépatique normale par rapport aux patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune corrélation n'a été observée pour la trifluridine et le chlorhydrate de tipiracil entre les paramètres de la pharmacocinétique et l'ASAT et/ou la bilirubine totale du sang. Le temps de demi-vie (t<sub>1/2</sub>) et le taux d'accumulation de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil ont été similaires chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée et chez ceux ayant une fonction hépatique normale. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 4.2).

### Gastrectomie

L'influence de la gastrectomie sur les paramètres pharmacocinétiques n'a pas pu être étudiée dans l'analyse de pharmacocinétique de population du fait du faible nombre de patients ayant subi une gastrectomie (1% de la population étudiée totale).

### Etudes d'interactions in vitro

La trifluridine est un substrat de la TPase, mais n'est pas métabolisée par le cytochrome P450 (CYP). Le chlorhydrate de tipiracil n'est ni métabolisé en présence de fraction intracellulaire S9 issue de foie humain, ni lors de la mise en présence d'hépatocytes humains cryoconservés.

Lors de la réalisation des études menées in vitro, la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le 5-[trifluorométhyl] uracile (ou FTY, un métabolite inactif de la trifluridine) n'ont pas inhibé l'activité des isoformes humaines du cytochrome P450 testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5). Une évaluation *in vitro* indique que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le FTY ne sont pas à l'origine d'un effet inducteur de l'activité des isoformes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5 du cytochrome P450 humain. Ainsi aucune interaction

médicameuteuse liée à des mécanismes d'induction ou d'inhibition du CYP n'est à craindre du fait de l'administration de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil.

L'effet de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil sur des transporteurs d'absorption et d'efflux humains a été testé en conditions *in vitro* (l'effet de la trifluridine a été testé vis-à-vis des transporteurs MDR1, OATP1B1, OATP1B3 et BCRP ; celui du chlorhydrate de tipiracil a été testé vis-à-vis des transporteurs OAT1, OAT3, OCT2, MDR1 et BCRP). Excepté pour les transporteurs OCT2 et MATE1, ni la trifluridine, ni le chlorhydrate de tipiracil n'ont eu d'effet inhibiteur ou de substrat vis-à-vis des transporteurs testés. Un effet inhibiteur du chlorhydrate de tipiracil vis-à-vis des transporteurs OCT2 et MATE1 a été constaté en condition *in vitro*, mais à des concentrations sensiblement plus élevées que la C<sub>max</sub> du plasma humain à l'état stable.

Ainsi, une interaction avec d'autres médicaments liée à l'inhibition de l'un de ces deux transporteurs OCT2 et MATE1 par le chlorhydrate de tipiracil est peu probable lors du traitement par Lonsurf aux doses recommandées. Le transport du chlorhydrate de tipiracil par OCT2 et MATE1 pourrait cependant être affecté si Lonsurf était administré de façon concomitante à des inhibiteurs des transporteurs OCT2 et MATE1.

### **Relations pharmacocinétique/ pharmacodynamique**

L'efficacité et la sécurité de Lonsurf dans le cancer colorectal métastatique ont été comparées entre deux groupes de patients soumis à des expositions différentes, en termes d'AUC de la trifluridine : le groupe à forte exposition était défini comme soumis à une exposition à la trifluridine correspondant à une valeur d'AUC supérieure à la médiane relevée dans la population totale et le groupe à faible exposition était défini comme soumis à une exposition à la trifluridine correspondant à une valeur d'AUC de la trifluridine inférieure ou égale à la valeur médiane relevée dans la population totale.

Les résultats sur le critère de la SG sont apparus plus favorables dans le groupe soumis à une forte exposition : SG médiane égale à 9,3 mois versus 8,1 mois pour le groupe soumis à une faible exposition. Les résultats ont cependant été meilleurs, et ce tout au long de la période de suivi, pour les deux groupes exposés à la trifluridine comparativement aux résultats relevés dans le groupe placebo. L'incidence des neutropénies de Grade  $\geq 3$  était plus importante au sein du groupe de patients fortement exposés à la trifluridine (47,8%) comparativement au groupe de patients faiblement exposés (30,4%).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

#### **Toxicité à doses répétées**

L'évaluation toxicologique de l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil a été réalisée chez des rats, des chiens et des singes. Les systèmes lymphatique et hématopoïétique ainsi que le tractus gastro-intestinal ont été identifiés comme étant des organes cibles. Tous les effets, notamment leucopénie, anémie, hypoplasie de la moelle osseuse, modifications atrophiques dans les tissus lymphatiques et hématopoïétiques ainsi que toxicité au niveau du tractus gastro-intestinal ont été réversibles dans les 9 semaines après l'arrêt du traitement.

Blanchiment, fracture et malocclusion ont été observés sur les dents de rats traités avec l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil. Un effet sur la croissance des dents ne peut pas être exclu chez l'Homme, mais cet effet n'a pas été retrouvé chez les jeunes singes adultes, et peut donc être spécifique aux rongeurs.

#### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude à long terme n'a évalué le potentiel carcinogène de l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil chez les animaux. La trifluridine s'est révélée génotoxique lors d'un test de mutation réverse effectué chez les bactéries, lors d'un test d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères en

culture, et lors d'un test sur micronoyaux de cellules de souris. Par conséquent, Lonsurf doit être considéré comme potentiellement cancérigène.

### **Diminution de la fertilité**

Les résultats obtenus chez l'animal n'ont pas montré d'effet de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil sur la fertilité des rats mâles et femelles. Chez les rats femelles, une augmentation du nombre de corps jaunes et du nombre d'embryons implantés a été observée à des doses élevées, mais la fertilité des femelles n'a pas été affectée (voir rubrique 4.6). Il a été mis en évidence, lors de tests menés sur des rates gravides, que Lonsurf pouvait être à l'origine d'une létalité embryo-foetale et d'une toxicité foetale lorsqu'il était administré à des niveaux inférieurs à l'exposition utilisée en clinique. Aucune étude péri / postnatale de toxicité sur le développement n'a été effectuée.

## **6. Données pharmaceutiques**

### **6.1. Incompatibilités**

Sans objet

### **6.2. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.3. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.4. Nature du conditionnement primaire**

Blisters aluminium/aluminium avec un agent déshydratant (oxyde de calcium) et contenant 10 comprimés.

Chaque boîte contient 20 ou 60 comprimés pelliculés.

### **6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Se laver les mains après manipulation des comprimés.

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

## **7. Conditions de prescription et de délivrance**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

Liste I (tableau A)