RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lazcluze 80 mg, comprimés pelliculés
Lazcluze 240 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lazcluze 80 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de lazertinib (sous forme de mésylate monohydraté).

Lazcluze 240 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg de lazertinib (sous forme de mésylate monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Lazcluze 80 mg, comprimés pelliculés

Comprimé ovale, jaune, de 14 mm, avec « LZ » gravé sur une face et « 80 » sur l'autre face.

Lazcluze 240 mg, comprimés pelliculés

Comprimé ovale, pourpre, de 20 mm, avec « LZ » gravé sur une face et « 240 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lazcluze est indiqué en association à l'amivantamab en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'*EGFR* par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Lazcluze doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Avant l'initiation d'un traitement par Lazcluze, la présence de mutations de l'EGFR doit être établie à partir d'échantillons tissulaires ou plasmatiques à l'aide d'une méthode de détection validée. Si aucune mutation n'est détectée à partir d'un échantillon plasmatique, et en raison du risque de faux négatif du test plasmatique, une analyse tissulaire doit être effectuée si la quantité et la qualité de tissu tumoral disponible le permettent.

Posologie

La posologie recommandée de Lazcluze est de 240 mg une fois par jour en association à l'amivantamab.

Lorsqu'ils sont administrés le même jour, il est recommandé d'administrer Lazcluze à tout moment avant l'amivantamab. Pour les informations relatives à la posologie recommandée de l'amivantamab, veuillez-vous référer à la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'amivantamab.

Événements thromboemboliques veineux (TEV) lors de l'utilisation en association à l'amivantamab

Afin de prévenir la survenue d'évènements thromboemboliques veineux (TEV) chez les patients recevant Lazcluze en association à l'amivantamab, une prophylaxie par anticoagulants doit être administrée à l'initiation du traitement. Conformément aux recommandations cliniques, les patients doivent recevoir une prophylaxie par anticoagulant oral d'action directe (AOD) ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'utilisation d'antivitamine K n'est pas recommandée.

Réactions cutanées et unguéales

Un traitement prophylactique par antibiotiques topiques et oraux est recommandé pour réduire le risque et la sévérité des réactions cutanées et unguéales chez les patients recevant Lazcluze en association à l'amivantamab. Il est également recommandé d'utiliser une crème hydratante non comédogène (de préférence à base de céramide ou autres formulations assurant une hydratation durable de la peau et sans agents asséchants) pour le visage et l'ensemble du corps (sauf le cuir chevelu), et une solution de chlorhexidine pour le lavage des mains et des pieds. Les patients doivent être informés de la nécessité de limiter leur exposition au soleil pendant le traitement par Lazcluze en association et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Voir rubrique 4.4 pour plus d'informations concernant la prophylaxie des réactions cutanées et unguéales.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli de dose

Si une dose prévue de Lazcluze est omise, elle peut être administrée dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle la dose aurait dû être prise, la dose oubliée **ne** doit **pas** être administrée et la dose suivante devra être administrée selon le schéma posologique habituel.

Modifications de la dose

Les réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Réductions de dose recommandées de Lazcluze en cas d'effets indésirables

Réduction de la dose	**Dose recommandée**
Dose initiale	240 mg une fois par jour
1ère réduction de dose	160 mg une fois par jour
2ème réduction de dose	80 mg une fois par jour
3ème réduction de dose	Arrêter Lazcluze

Les modifications de dose en cas d'effets indésirables particuliers sont présentées dans le Tableau 2.

Pour les informations relatives aux modifications de dose de l'amivantamab, se référer à la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'amivantamab.

Tableau 2 : Modifications de dose recommandées de Lazcluze et d'amivantamab en cas d'effets indésirables*

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire	Tout grade	• Si une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée, interrompre le traitement par Lazcluze et amivantamab. • Si la PID/pneumopathie inflammatoire est confirmée, arrêter définitivement Lazcluze et amivantamab.
Évènements thromboemboliques veineux (TEV) (voir rubrique 4.4)	Événements associés à une instabilité clinique (par exemple : insuffisance respiratoire ou dysfonction cardiaque)	• Suspendre le traitement par Lazcluze et amivantamab jusqu'à ce que le patient soit stable sur le plan clinique. Les deux médicaments peuvent ensuite être repris à la même dose.
	Évènements thromboemboliques veineux (TEV) récurrents malgré un niveau thérapeutique d'anticoagulation	• Arrêter définitivement le traitement par amivantamab. Le traitement par Lazcluze peut être poursuivi à la même dose.
Réactions cutanées et unguéales (voir rubrique 4.4)	Grade 1	• Un traitement symptomatique doit être initié selon la situation clinique. • Réévaluer après 2 semaines.
	Grade 2	• Un traitement symptomatique doit être initié selon la situation clinique. • S'il n'y a pas d'amélioration après 2 semaines, réduire la dose d'amivantamab et continuer le traitement par Lazcluze. • Réévaluer toutes les 2 semaines. En l'absence d'amélioration, réduire la dose de Lazcluze jusqu'au retour à un grade ≤ 1 (Tableau 1).
	Grade 3	• Un traitement symptomatique doit être initié selon la situation clinique. • Suspendre le traitement par Lazcluze et amivantamab. • Après retour à un grade ≤ 2, reprendre les deux médicaments à la même dose ou envisager une réduction de dose, en réduisant de préférence d'abord la dose d'amivantamab. • S'il n'y a pas d'amélioration sous 2 semaines, arrêter définitivement le traitement par Lazcluze et par amivantamab.

	Grade 4 (notamment affections cutanées bulleuses, vésiculeuses ou exfoliatives sévères, par exemple : nécrolyse épidermique toxique)	• Arrêter définitivement le traitement par amivantamab et suspendre le traitement par Lazcluze. • Suspendre le traitement par Lazcluze jusqu'au retour à un grade ≤ 2 ou à l'état initial. • Après retour à un grade ≤ 2, reprendre le traitement par Lazcluze à la même dose.
Hépatotoxicité	Grade 3-4	• Suspendre le traitement par Lazcluze et amivantamab. • Après retour à un grade ≤ 1, reprendre les deux médicaments à la même dose ou envisager une réduction de dose, en réduisant de préférence d'abord la dose d'amivantamab.
Paresthésie	Grade 3-4	• Un traitement symptomatique doit être initié. • Suspendre le traitement par Lazcluze jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou à l'état initial. Reprendre Lazcluze à la même dose ou envisager une réduction de dose. • S'il n'y a pas d'amélioration sous 4 semaines, envisager d'arrêter définitivement le traitement par Lazcluze.
Diarrhée	Grade 3	• Un traitement symptomatique doit être initié. • Suspendre le traitement par Lazcluze et amivantamab. • Après retour à un grade ≤ 1, reprendre les deux médicaments à la même dose ou envisager une réduction de dose, en réduisant de préférence d'abord la dose d'amivantamab.
	Grade 4	• Un traitement symptomatique doit être initié. • Suspendre le traitement par Lazcluze et amivantamab. • Après retour à un grade ≤ 1, réduire la dose, en réduisant de préférence d'abord la dose d'amivantamab.
Stomatite	Grade 3-4	• Suspendre le traitement par Lazcluze et amivantamab. • Après retour à un grade ≤ 2, reprendre les deux médicaments à la même dose ou envisager une réduction de dose, en réduisant de préférence d'abord la dose d'amivantamab.

Autres effets indésirables	Grade 3-4	• Suspendre le traitement par Lazcluze et amivantamab jusqu'au retour de l'effet indésirable à un grade ≤ 1 ou à l'état initial. • Reprendre l'un des médicaments ou les deux, en redémarrant de préférence en premier le traitement par Lazcluze à une dose réduite, sauf si on suspecte fortement que l'effet indésirable soit lié à Lazcluze. • En l'absence de résolution dans un délai de 4 semaines, envisager l'arrêt définitif du traitement par Lazcluze et par amivantamab

* Pour les informations relatives à la posologie recommandée de l'amivantamab, se référer à la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'amivantamab.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Sur la base des analyses de pharmacocinétiques (PK) de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. La PK du lazertinib chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale est inconnue. La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La PK du lazertinib chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est inconnue. La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du lazertinib dans la population pédiatrique pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules.

Mode d'administration

Lazcluze est destiné à l'administration par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier, pendant ou en dehors des repas. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, coupés ni mâchés.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés entiers, le ou les comprimé(s) de Lazcluze (80 mg ou 240 mg) peuvent être administrés après dispersion dans de l'eau non gazeuse :

- Tous les comprimés requis pour atteindre la dose prescrite de Lazcluze doivent être placés dans un petit verre.
- Au moins 2 cuillères à café (10 mL) d'eau non gazeuse doivent être ajoutées et le verre doit être agité doucement jusqu'à ce que le ou les comprimé(s) soient dispersés en petits fragments.

- Le contenu doit être avalé immédiatement.
- Pour s'assurer que toute la dose est prise, le verre doit être rincé avec au moins 1 cuillère à café (5 mL) d'eau non gazeuse et cette eau doit être bue immédiatement.

Si nécessaire, le ou les comprimé(s) de Lazcluze (80 mg ou 240 mg) peuvent être administrés par sonde nasogastrique de 8 CH ou plus :
- Tous les comprimés requis pour atteindre la dose prescrite de Lazcluze doivent être placés dans le corps d'une seringue de 20 mL. Le ou les comprimé(s) ne doivent pas être écrasés ni coupés.
- De l'eau non gazeuse doit être prélevée jusqu'au repère de graduation de 20 mL.
- La seringue doit être fermée avec l'embout du capuchon et conservée à température ambiante pendant 5 minutes.
- Après 5 minutes, la seringue doit être retournée 15 fois dans un sens puis dans l'autre.
- Le contenu doit être administré immédiatement à l'aide de la sonde nasogastrique.
- La seringue doit être rincée deux fois avec 10 mL d'eau non gazeuse à administrer par la sonde nasogastrique, pour s'assurer que l'intégralité de la dose est prise.

En cas de vomissements à tout moment après la prise de Lazcluze, la dose suivante devra être prise le lendemain.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou des effets indésirables de type PID (par exemple une pneumopathie inflammatoire), incluant des événements d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par lazertinib et amivantamab (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents médicaux de PID, de PID d'origine médicamenteuse, de pneumopathie radique ayant nécessité une corticothérapie ou tout signe clinique de PID active ont été exclus de l'étude clinique pivot.

Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme évocateur d'une PID/pneumopathie inflammatoire (par exemple dyspnée, toux, fièvre). Si des symptômes apparaissent, le traitement par Lazcluze doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. Toute suspicion de PID ou d'effets indésirables de type PID doit être évaluée et un traitement approprié doit être initié si nécessaire. Lazcluze devra être définitivement arrêté chez les patients pour lesquels la PID ou les effets indésirables de type PID sont confirmés (voir rubrique 4.2).

Événements thromboemboliques veineux (TEV)

Des évènements thromboemboliques veineux (TEV), notamment des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), incluant des événements d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Lazcluze en association à l'amivantamab (voir rubrique 4.8). Conformément aux recommandations cliniques, les patients doivent recevoir une prophylaxie par anticoagulant oral d'action directe (AOD) ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'utilisation d'antivitamine K n'est pas recommandée.

Les signes et symptômes de TEV doivent être surveillés. Les patients présentant des TEV doivent être traités par des agents anticoagulants adaptés à leur situation clinique. Pour les TEV associées à une instabilité clinique, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le patient soit stable sur le plan clinique. Les deux médicaments peuvent ensuite être repris à la même dose.

En cas de récidive malgré un traitement anticoagulant approprié, l'amivantamab devra être arrêté. Le traitement par Lazcluze pourra être poursuivi à la même dose (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées et unguéales

Des rashs (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit et une sécheresse cutanée sont survenus chez des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la nécessité de limiter leur exposition au soleil pendant le traitement par Lazcluze en association et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Il est conseillé de porter des vêtements couvrants et d'utiliser une crème solaire anti-UVA/UVB à large spectre. Une approche prophylactique est recommandée pour prévenir l'apparition de rashs. Ceci inclut la mise en place, lors de l'instauration du traitement, d'un traitement prophylactique par un antibiotique oral (par exemple doxycycline ou minocycline, 100 mg deux fois par jour) dès le Jour 1 et pendant les 12 premières semaines de traitement, puis, après la fin de l'antibiothérapie orale, l'application d'une lotion antibiotique topique sur le cuir chevelu (par exemple clindamycine à 1 %) pour les 9 mois de traitement suivants. Dès le premier jour et pendant toute la durée du traitement, il est recommandé d'utiliser une crème hydratante non comédogène (de préférence à base de céramide ou autres formulations assurant une hydratation durable de la peau et sans agents asséchants) pour le visage et l'ensemble du corps (sauf le cuir chevelu), et une solution de chlorhexidine pour le lavage des mains et des pieds.

Dès le début du traitement, il est recommandé de prévoir des ordonnances pour des antibiotiques topiques et/ou oraux supplémentaires et des dermocorticoïdes afin d'éviter tout retard de prise en charge en cas d'apparition d'un rash malgré le traitement prophylactique. Si des réactions cutanées ou unguéales apparaissent, des soins de support, des dermocorticoïdes et des antibiotiques topiques et/ou oraux doivent être administrés. Pour les événements de grade 3 ou de grade 2 mal tolérés, des antibiotiques systémiques et des corticoïdes oraux doivent également être administrés et une consultation dermatologique doit être envisagée. Selon la sévérité, la dose de Lazcluze doit être réduite ou Lazcluze doit être interrompu ou définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Affections oculaires

Des affections oculaires, dont des cas de kératite, sont survenues chez des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab (voir rubrique 4.8). Les patients dont les symptômes oculaires s'aggravent doivent rapidement être orientés vers un ophtalmologiste et doivent cesser d'utiliser des lentilles de contact jusqu'à ce que les symptômes soient évalués.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de lazertinib. Le lazertinib peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 et de la BCRP.

Agents susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de lazertinib

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de doses multiples de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) a réduit la C_{max} du lazertinib de 72 % et l'ASC de 83 % chez des sujets sains. L'administration concomitante de Lazcluze avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine, le millepertuis) doit être évitée. L'administration concomitante de Lazcluze et d'inducteurs modérés du CYP3A4 peut également diminuer les concentrations plasmatiques de lazertinib et, par conséquent, les inducteurs modérés du CYP3A4 (par exemple le bosentan, l'éfavirenz, le modafinil) doivent être utilisés avec précaution.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de doses multiples d'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a augmenté la C_{max} du lazertinib d'un facteur 1,19 et l'ASC d'un facteur 1,46 chez des sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire à l'initiation lorsque Lazcluze est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Agents réduisant la sécrétion d'acide gastrique

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du lazertinib lorsqu'il était administré de façon concomitante avec des agents réduisant la sécrétion d'acide gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque Lazcluze est utilisé avec des agents réduisant la sécrétion d'acide gastrique.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par Lazcluze

Substrats du CYP3A4

L'administration concomitante de doses multiples de 160 mg de Lazcluze une fois par jour a augmenté la C_{max} du midazolam (un substrat du CYP3A4) d'un facteur 1,39 et son ASC d'un facteur 1,47. Les médicaments substrats du CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple la ciclosporine, l'évérolimus, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus) doivent être utilisés avec précaution, car le lazertinib peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Substrats de la BCRP

L'administration concomitante de doses multiples de 160 mg de Lazcluze une fois par jour a augmenté la C_{max} de la rosuvastatine (un substrat de la BCRP) d'un facteur 2,24 et son ASC d'un facteur 2,02. Les médicaments substrats de la BCRP et ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple le sunitinib) doivent être utilisés avec précaution, car le lazertinib peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Substrats du CYP1A2

Une induction du CYP1A2 ne peut pas être exclue. Aussi, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante avec des substrats du CYP1A2 (par exemple la tizanidine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes susceptibles de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes susceptibles de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines susceptibles de procréer doivent être informés de la nécessité d'utiliser une méthode efficace de contraception (par exemple des préservatifs) et de ne pas donner ou conserver de sperme pendant le traitement et jusqu'à 3 semaines après la dernière prise de lazertinib.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du lazertinib chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (diminution de la survie embryo-fœtale et du poids corporel du fœtus) (voir rubrique 5.3). Compte tenu de son mécanisme d'action et des données chez l'animal, le lazertinib pourrait nuire au fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. Le lazertinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le bénéfice du traitement pour la

femme soit considéré comme supérieur au risque pour le fœtus. Si la patiente débute une grossesse alors qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le lazertinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel ou affectent la production de lait. Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclu, il faut recommander aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et jusqu'à 3 semaines après la dernière prise de lazertinib.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant l'effet de Lazcluze sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal ont montré que le lazertinib avait des effets sur les organes reproducteurs des femelles (diminution du nombre de cycles œstraux et des corps jaunes) et des mâles (modifications dégénératives au niveau des testicules), et pouvait altérer la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Lazcluze a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients présentent des symptômes liés au traitement (tel qu'une fatigue) affectant leur capacité de concentration et de réaction, il est recommandé de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à disparition de l'effet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient le rash (89 %), la toxicité pour les ongles (71 %), les réactions liées à la perfusion (amivantamab) (63 %), l'hypoalbuminémie (amivantamab) (48 %), l'hépatotoxicité (47 %), l'œdème (amivantamab) (47 %), la stomatite (43 %), la thromboembolie veineuse (37 %), la paresthésie (34 %), la fatigue (32 %), la constipation (29 %), la diarrhée (29 %), la sécheresse cutanée (26 %), la diminution de l'appétit (24 %), le prurit (24 %), l'hypocalcémie (21 %), d'autres affections oculaires (21 %) et la nausée (21 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents incluaient la thromboembolie veineuse (11 %), la pneumonie (4,0 %), le rash (3,1 %), la pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire (2,9 %), la COVID-19 (2,4 %), l'hépatotoxicité (2,4 %), l'épanchement pleural (2,1 %), la réaction liée à la perfusion (amivantamab) (2,1 %), l'insuffisance respiratoire (1,4 %), la fatigue (1,2 %), l'œdème (amivantamab) (1,2 %), l'hypoalbuminémie (amivantamab) (1,2 %) et l'hyponatrémie (1,2 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement chez les patients ayant reçu Lazcluze en association à l'amivantamab étaient le rash (6 %), la réaction liée à la perfusion (amivantamab) (4,5 %), la toxicité pour les ongles (3,6 %), la pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire (2,9 %), la thromboembolie veineuse (2,9 %), la pneumonie (1,9 %) et l'œdème (amivantamab) (1,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 3 résume les effets indésirables survenus chez les patients recevant le lazertinib en association à l'amivantamab.

Les données reflètent l'exposition au lazertinib chez 421 patients ayant reçu le lazertinib en association à l'amivantamab dans l'étude MARIPOSA. L'exposition médiane au lazertinib était de 18,5 mois (intervalle : 0,2 à 31,4 mois).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3: Effets indésirables chez les patients ayant reçu le lazertinib en association à l'amivantamab

Classe de système d'organe Effet indésirable	**Catégorie de fréquence**	**Tous grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoalbuminémie[a, b]	Très fréquent	48	5
Appétit diminué		24	1,0
Hypocalcémie		21	2,1
Hypokaliémie		14	3,1
Hypomagnésémie	Fréquent	5	0
Affections du système nerveux			
Paresthésie[a]	Très fréquent	34	1,7
Sensation vertigineuse[a]		13	0
Affections oculaires			
Autres affections oculaires[a]	Très fréquent	21	0,5
Défauts visuels[a]	Fréquent	4,5	0
Kératite		2,6	0,5
Croissance des cils[a]		1,9	0
Affections vasculaires			
Thromboembolie veineuse[a]	Très fréquent	37	11
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire[a]	Fréquent	3,1	1,2
Affections gastro-intestinales			
Stomatite[a]	Très fréquent	43	2,4
Diarrhée		29	2,1
Constipation		29	0
Nausées		21	1,2
Vomissements		12	0,5
Douleurs abdominales[a]		11	0
Hémorroïdes	Fréquent	10	0,2
Affections hépatobiliaires			
Hépatotoxicité[a]	Très fréquent	47	9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash[a]	Très fréquent	89	27
Toxicité pour les ongles[a]		71	11
Sécheresse cutanée[a]		26	1,0
Prurit		24	0,5
Erythrodysesthésie palmo-plantaire	Fréquent	6	0,2
Urticaire		1,2	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Spasme musculaire	Très fréquent	17	0,5
Myalgie		13	0,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème[a,b]	Très fréquent	47	2,9
Fatigue[a]		32	3,8
Fièvre		12	0

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Réaction liée à la perfusion[b]	Très fréquent	63	6

[a] groupement de termes

[b] s'applique uniquement à l'amivantamab.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Thromboembolies veineuses

Des événements thromboemboliques veineux (TEV), notamment des thromboses veineuses profondes (14,5 %) et des embolies pulmonaires (EP) (17,3 %), ont été rapportés chez 37 % des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, avec des événements de grade 3-4 chez 11 % des patients et une issue fatale chez 0,5 % des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. Se référer aux rubriques 4.2 et 4.4 pour les informations en lien avec la prophylaxie par anticoagulants et la prise en charge des événements thromboemboliques veineux.

Chez les patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab, le délai médian d'apparition d'un premier événement thromboembolique veineux était de 84 jours. Les événements thromboemboliques veineux ont conduit à l'arrêt de l'un ou l'autre traitement chez 2,9 % des patients.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'EGFR, des pneumopathies interstitielles diffuses ou des effets indésirables de type PID (par exemple une pneumopathie inflammatoire) ont été rapportés lors de l'utilisation du lazertinib en association à l'amivantamab. Une PID ou une pneumopathie inflammatoire a été rapportée chez 3,1 % des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab, incluant 0,2 % de cas d'issue fatale. Les patients présentant des antécédents médicaux de PID, de PID d'origine médicamenteuse, de pneumopathie radique ayant nécessité une corticothérapie, ou tout signe de PID cliniquement active ont été exclus de l'étude clinique (voir rubrique 4.4).

Réactions cutanées et unguéales

Des rashs (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit et une sécheresse cutanée ont été observés. Des rashs sont survenus chez 89 % des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, des événements de grade 3 étant survenus chez 27 % des patients. Des rashs conduisant à l'arrêt de l'un des traitements sont survenus chez 6 % des patients. Les rashs se sont généralement développés au cours des 4 premières semaines de traitement, avec un délai médian d'apparition de 14 jours. Une toxicité unguéale est survenue chez les patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, une toxicité unguéale de grade 3 étant survenue chez 11 % des patients (voir rubrique 4.4).

Une étude de phase 2 a été conduite chez des patients traités par Lazcluze en association à l'amivantamab pour évaluer l'utilisation d'un traitement prophylactique par un antibiotique oral, un antibiotique topique sur le cuir chevelu, une crème hydratante sur le visage et l'ensemble du corps (sauf le cuir chevelu), et un antiseptique sur les mains et les pieds (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une réduction de l'incidence des évènements indésirables dermatologiques de grade≥ 2 au cours des 12 premières semaines de traitement a été démontrée, en comparaison à une prise en charge dermatologique standard mise en œuvre en pratique clinique (38,6 % *vs.* 76,5 % ; $p < 0,0001$). Par ailleurs, on a également observé une réduction des évènements indésirables affectant le cuir chevelu de grade≥ 2 au cours des 12 premières semaines de traitement (8,6 % *vs.* 29,4 %) ainsi qu'une incidence plus faible des réductions de doses (7,1 % *vs.* 19,1 %), des interruptions de traitement (15,7 % *vs.* 33,8 %) et des arrêts de traitement (1,4 % *vs.* 4,4 %) en raison d'évènements indésirables dermatologiques.

Affections oculaires

Des affections oculaires, incluant des kératites (2,6 %), sont survenues chez des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. Les autres effets indésirables rapportés incluaient une croissance des cils, des troubles de la vision et d'autres troubles oculaires. La plupart des événements était de grade 1-2 (voir rubrique 4.4).

Hépatotoxicité

Des réactions liées à une hépatotoxicité sont survenues chez 47 % des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. La plupart des événements étaient de grade 1-2, une hépatotoxicité de grade 3-4 ayant été observée chez 9 % des patients. La plupart des événements étaient liés à des augmentations du taux des transaminases sériques (36% d'augmentation du taux d'alanine aminotransférase et 29% d'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase). La plupart des patients présentant des augmentations du taux des transaminases ont pu poursuivre le traitement à l'étude sans modification, tandis que chez quelques patients l'administration a dû être interrompue ou la dose réduite. Aucun cas d'insuffisance hépatique ou d'hépatotoxicité d'issue fatale n'a été rapporté dans les études cliniques avec le lazertinib en association à l'amivantamab.

Des cas isolés d'augmentation des phosphatases alcalines et d'augmentation prolongée de la bilirubine ont été identifiés avec le lazertinib en monothérapie.

Paresthésies

Des paresthésies ont été observées chez 34 % des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. La plupart des événements étaient de grade 1-2, des paresthésies de grade 3 étant survenues chez 1,7 % des patients. Chez la plupart des patients, les paresthésies se sont résolues après une interruption du traitement ou une réduction de la dose.

Stomatites

Des stomatites sont survenues chez 43 % des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. La plupart des événements étaient de grade 1-2, des stomatites de grade 3 étant survenues chez 2,4 % des patients.

Diarrhées

Des diarrhées sont survenues chez 29 % des patients traités par le lazertinib en association à l'amivantamab. La plupart des événements étaient de grade 1-2, des diarrhées de grade 3 étant survenues chez 2,1 % des patients.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données cliniques sur le lazertinib chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées (voir rubrique 5.1). Des événements indésirables de grade 3 ou plus ont été plus fréquemment rapportés chez les patients âgés (≥ 65 ans) que chez les patients de moins de 65 ans (81 % *vs* 70 %). Alors que les taux d'interruption de traitement et de réduction de dose étaient similaires, le taux d'événements indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement était plus élevé chez les patients ≥ 65 ans que chez les patients < 65 ans (47 % *vs* 25 %).

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage de Lazcluze. En cas de surdosage, arrêter Lazcluze et instaurer des mesures générales de prise en charge. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EB09.

Mécanisme d'action

Le lazertinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. Il inhibe sélectivement les mutations primaires activatrices de l'EGFR (mutations par délétions dans l'exon 19 et substitution L858R dans l'exon 21) ainsi que la mutation de résistance T790M de l'EGFR, tout en ayant une activité moindre sur l'EGFR de type sauvage.

Effets pharmacodynamiques

D'après les analyses du rapport entre l'exposition et la réponse en termes de sécurité d'emploi, l'augmentation de l'exposition au lazertinib semble associée à une tendance à l'augmentation de la survenue de paresthésies et de stomatites.

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc du lazertinib a été évalué par une analyse du rapport entre l'exposition et la réponse (E-R) effectuée à partir de données cliniques provenant de 243 patients atteints d'un CBNPC ayant reçu 20, 40, 80, 120, 160, 240 ou 320 mg de lazertinib une fois par jour dans une étude de phase 1/2. L'analyse E-R n'a pas mis en évidence de lien cliniquement pertinent entre la concentration plasmatique du lazertinib et la variation de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude MARIPOSA est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, évaluant l'efficacité et la sécurité de Lazcluze en association à l'amivantamab comparé à l'osimertinib en monothérapie en première ligne de traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ne pouvant faire l'objet d'un traitement curatif et présentant des mutations de l'EGFR. Les patients devaient présenter l'une des deux mutations communes de l'EGFR (mutation par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21), identifiée par des analyses locales. Pour tous les patients, des échantillons de tissu tumoral (94 %) et/ou plasmatiques (6 %) ont été analysés localement pour déterminer la présence de mutation par délétion dans l'exon 19 et/ou substitution L858R dans l'exon 21 de l'EGFR. Les analyses ont été effectuées par réaction de polymérisation en

chaîne (PCR) chez 65 % des patients et par séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 35 % des patients.

Au total, 1 074 patients ont été randomisés (2:2:1) pour recevoir Lazcluze en association à l'amivantamab, l'osimertinib en monothérapie ou Lazcluze en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Lazcluze était administré par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour. L'amivantamab était administré par voie intraveineuse à la dose de 1 050 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 400 mg (pour les patients ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à compter de la semaine 5. L'osimertinib était administré par voie orale à la dose de 80 mg une fois par jour. La randomisation était stratifiée selon le type de mutation de l'EGFR (mutation par délétion dans l'exon 19 ou par substitution L858R dans l'exon 21), l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique) et les antécédents de métastases cérébrales (oui ou non).

Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de traitement L'âge médian était de 63 ans (intervalle : 25 à 88 ans) avec 45 % des patients ≥ 65 ans et 11 % des patients ≥ 75 ans ; 62 % étaient des femmes, 59 % étaient asiatiques et 38 % étaient d'origine caucasienne. L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'inclusion était de 0 (34 %) ou 1 (66 %), 69 % des patients n'avaient jamais fumé ; 41 % avaient des antécédents de métastases cérébrales et 90 % présentaient un cancer au stade IV lors du diagnostic initial. En ce qui concerne le statut mutationnel de l'EGFR, 60 % des patients présentaient des délétions dans l'exon 19 et 40 % des substitutions L858R dans l'exon 21.

Lazcluze en association à l'amivantamab a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (PFS) évaluée par BICR.

L'analyse finale de l'OS a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS en faveur de Lazcluze en association à l'amivantamab comparé à l'osimertinib (voir Tableau 4 et Figure 2).

Le Tableau 4, la Figure 1 et la Figure 2 résument les résultats d'efficacité de Lazcluze en association à l'amivantamab.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de l'étude MARIPOSA

	Lazcluze + amivantamab (N = 429)	**Osimertinib (N = 429)**
Survie sans progression (PFS)[a]		
Nombre d'événements	192 (45 %)	252 (59 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	23,7 (19,1 ; 27,7)	16,6 (14,8 ; 18,5)
HR (IC à 95 %) ; valeur de p	0,70 (0,58 ; 0,85) ; p = 0,0002	
Survie globale (OS)		
Nombre d'événements	173 (40 %)	217 (51 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (42,9 ; NE)	36,7 (33,4 ; 41,0)
HR (IC à 95 %) ; valeur de p	0,75 (0,61 ; 0,92) ; p = 0,0048	
Taux de réponse objective (ORR)[a, b]		
ORR % (IC à 95 %)	80 % (76 % ; 84 %)	77 % (72 % ; 81 %)
Durée de réponse (DOR)[a, b]		
Médiane, mois (IC à 95 %)	25,8 (20,3 ; 33,9)	18,1 (14,8 ; 20,1)

BICR = revue centralisée indépendante en aveugle ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.
Les résultats de PFS proviennent des données recueillies jusqu'au 11 août 2023, correspondant à un suivi médian de 22,0 mois. Les résultats d'ORR et de DOR proviennent des données recueillies jusqu'au 13 mai 2024, correspondant à un suivi médian de 31,3 mois. Les résultats d'OS proviennent des données recueillies jusqu'au 4 décembre 2024, correspondant à un suivi médian de 37,8 mois.

[a] BICR selon les critères RECIST v1.1.

[b] Sur la base des répondeurs confirmés.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS chez les patients atteints d'un CBNPC non précédemment traités (évaluation par BICR)

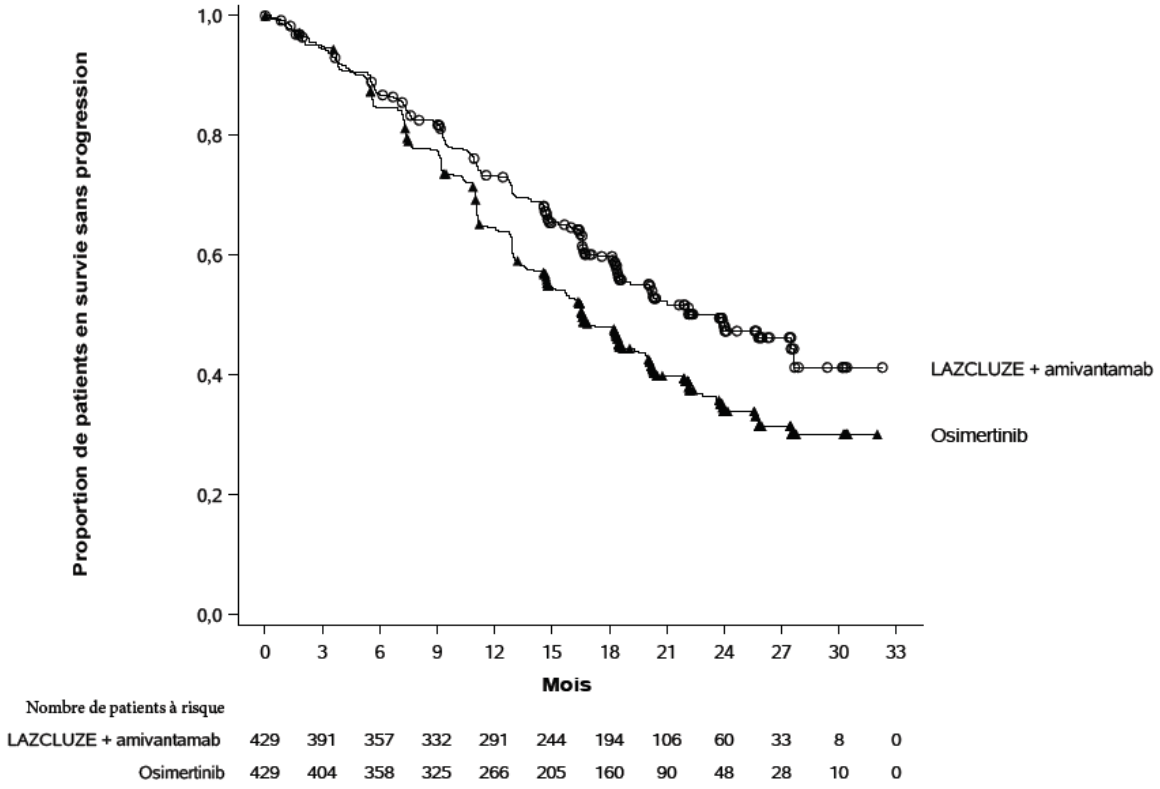
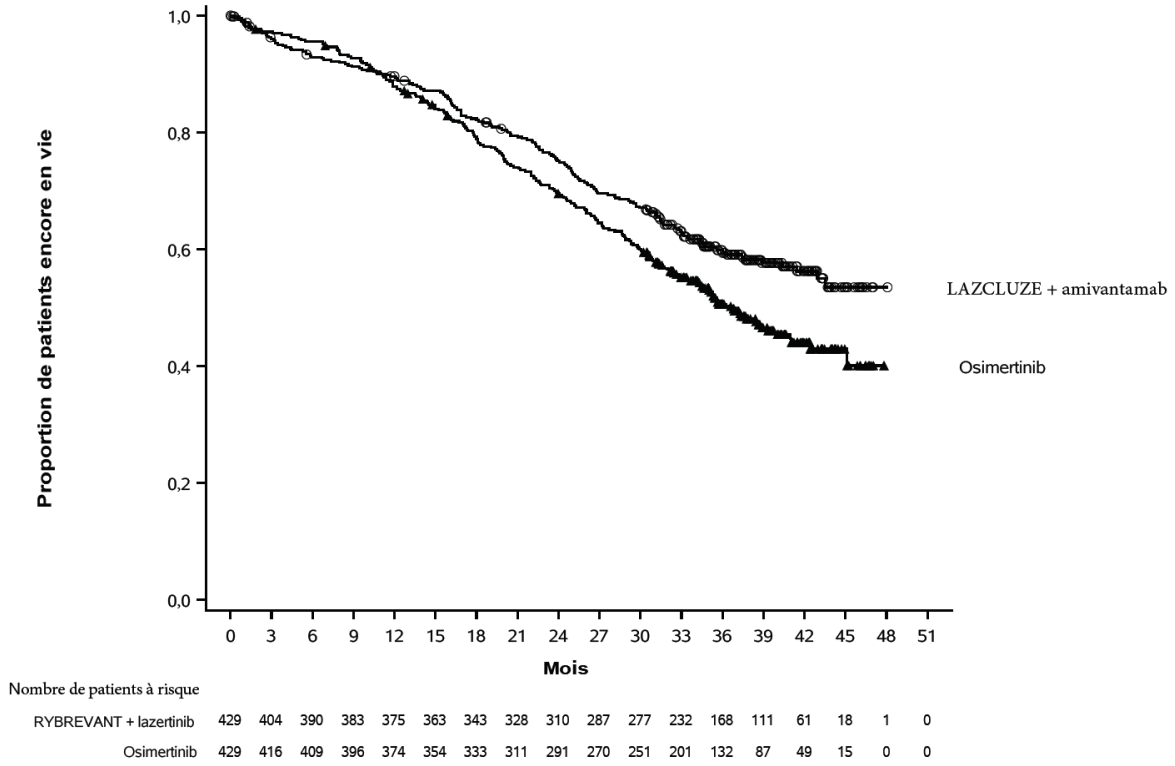


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de l'OS chez les patients atteints d'un CBNPC non précédemment traités



L'ORR et la DOR intracrâniennes évalués par BICR étaient des critères d'évaluation prédéfinis dans l'étude MARIPOSA. Dans le sous-groupe de patients présentant des lésions intracrâniennes à l'inclusion dans l'étude, un ORR intracrânien similaire à celui du groupe contrôle a été observé avec l'association Lazcluze - amivantamab. Conformément au protocole, afin d'évaluer la réponse intracrânienne et sa durée, une série d'IRM cérébrales était réalisée chez tous les patients inclus dans l'étude MARIPOSA. Les résultats sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : ORR et DOR intracrâniennes chez les patients présentant des lésions intracrâniennes à l'inclusion dans l'étude (évaluation par BICR)

	Lazcluze + amivantamab (N = 180)	**Osimertinib (N = 186)**
Évaluation de la réponse tumorale intracrânienne		
ORR intracrânienne (RC + RP), % (IC à 95 %)	78 % (71 % ; 84 %)	77 % (71 % ; 83 %)
Réponse complète	64 %	59 %
DOR intracrânienne		
Médiane, mois (IC à 95 %)	35,0 (20,4 ; NE)	25,1 (22,1 ; 31,2)

IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable
Les résultats d'ORR et de DOR intracrâniennes proviennent des données recueillies jusqu'au 4 décembre 2024 correspondant à un suivi médian de 37,8 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lazcluze dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer bronchique non à petites cellules.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après des administrations uniques et répétées d'une dose orale quotidienne, sur l'intervalle de doses de 20 à 320 mg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du lazertinib et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps ont augmenté de façon quasi proportionnelle à la dose.

Avec une administration une fois par jour, l'exposition plasmatique à l'état d'équilibre était atteinte au jour 15, et une accumulation d'environ un facteur 2 était observée à l'état d'équilibre avec une dose de 240 mg une fois par jour.

L'exposition plasmatique au lazertinib était comparable que le lazertinib soit administré en monothérapie ou en association à l'amivantamab.

Absorption

Le délai médian pour atteindre la C_{max} était comparable après une dose unique et à l'état d'équilibre et était compris entre 2 et 4 heures.

Après l'administration d'une dose de 240 mg de lazertinib au cours d'un repas riche en graisses (environ 800 à 1 000 kcal, teneur en matières grasses d'environ 50 %), la C_{max} et l'ASC du lazertinib étaient comparables aux valeurs observées lors d'une prise à jeun, ce qui suggère que le lazertinib peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution

Le lazertinib était largement distribué, avec un volume de distribution apparent moyen (% CV) de 4 264 L (43,2 %) à la dose de 240 mg. La moyenne de liaison aux protéines plasmatiques (% CV) du lazertinib était d'environ 99,2 % (0,13 %) chez l'homme. Une liaison covalente du Lazertinib aux protéines sanguines et plasmatiques humaines a été observée après administration orale et au cours d'incubations *in vitro*.

Biotransformation

Le lazertinib est principalement métabolisé par conjugaison au glutathion (soit par voie enzymatique via la glutathion S-transférase (GST), soit par voie non enzymatique), ainsi que par le CYP3A4. Les métabolites les plus abondants sont les catabolites du glutathion et sont considérés comme inactifs sur le plan clinique. L'exposition plasmatique au lazertinib était affectée par le métabolisme médié par la GSTM1, entraînant une exposition plus faible chez les patients de génotypes GSTM1 non nuls (différence d'un facteur inférieur à 2). Aucun ajustement posologique en fonction du statut GSTM1 n'est nécessaire.

Élimination

La clairance apparente moyenne (% CV) et la demi-vie terminale du lazertinib à la dose de 240 mg étaient respectivement de 44,5 L/h (29,5 %) et de 64,7 heures (32,8 %).

Excrétion

Après une dose orale unique de lazertinib radiomarqué, environ 86 % de la dose a été retrouvée dans les selles (< 5 % sous forme inchangée) et 4 % dans les urines (< 0,5 % sous forme inchangée).

Administration concomitante avec des substrats de l'OCT1 et de l'UGT1A1

L'administration concomitante de doses multiples de Lazcluze n'a pas augmenté la C_{max} ni l'ASC de la metformine (substrat de l'OCT1). Lazcluze n'inhibe pas l'OCT1.

D'après des études *in vitro*, Lazcluze peut inhiber l'UGT1A1 Cependant, en raison de l'absence d'effet sur les taux de bilirubine indirecte dans l'étude clinique, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue avec les substrats de l'UGT1A1.

Populations particulières

Personnes âgées

D'après l'analyse de PK de population, aucune différence cliniquement significative au niveau de la pharmacocinétique du lazertinib n'a été observée en fonction de l'âge.

Insuffisance rénale

D'après l'analyse de PK de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 15 à 89 mL/min. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe : 15 à 29 mL/min) sont limitées (n = 3), mais rien ne suggère qu'un ajustement de la dose soit nécessaire chez ces patients. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min).

Insuffisance hépatique

D'après les résultats de l'étude de pharmacologie clinique, une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la PK d'une dose unique de lazertinib. D'après l'analyse de PK de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale ≤ LSN et taux d'ASAT > LSN ou LSN < taux de bilirubine totale ≤ 1,5 × LSN et quel que soit le taux d'ASAT) ou modérée (1,5 × LSN < taux de bilirubine totale ≤ 3 × LSN et quel que soit le taux d'ASAT). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (taux de bilirubine totale > 3 × LSN et quel que soit le taux d'ASAT).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du lazertinib dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée.

Autres populations

Aucune différence cliniquement significative au niveau de la PK du lazertinib n'a été observée selon le sexe, le poids corporel, l'origine ethnique, les analyses biologiques à l'inclusion dans l'étude (clairance de la créatinine, albumine, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline, aspartate aminotransférase), l'indice de performance ECOG, le type de mutation de l'EGFR, le stade du cancer au diagnostic initial, les traitements antérieurs, les métastases cérébrales et les antécédents tabagiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les principaux éléments observés dans les études de toxicologie en administration répétée avec le lazertinib chez le rat et le chien incluaient des effets allant d'une légère atrophie épithéliale jusqu'à des érosions dégénératives, une inflammation et une nécrose touchant l'œil (atrophie de la cornée), la peau (poils fins et rugueux, dégénérescence des follicules pileux, alopécie, ulcère), le foie (augmentation des enzymes hépatiques, hypertrophie des cellules de Kupffer et nécrose hépatocellulaire), les poumons (infiltrat de macrophages alvéolaires, inflammation pulmonaire et hyperplasie des cellules alvéolaires de type II), les reins (dilatation tubulaire, nécrose papillaire, augmentation de l'azote uréique, de la créatinine [chez la femelle uniquement], du phosphore inorganique, et du potassium), le tractus gastro-intestinal (atrophie épithéliale œsophagienne, émoussement/fusion des villosités dans le duodénum et le jéjunum, selles liquides) et le système reproducteur (dégénérescence des tubules des testicules, hypospermie, diminution du nombre de cycles œstraux et de corps jaunes, atrophie de l'utérus et du vagin). Ces effets ont été observés chez l'animal à des expositions comprises entre 0,9 et

3,4 fois l'exposition estimée des patients recevant la dose recommandée (240 mg), et ont complètement ou partiellement disparu au cours des phases de récupération. Le cœur a été considéré comme un organe cible chez le chien uniquement et ce à des niveaux d'exposition 7 fois supérieurs aux niveaux d'exposition attendus à la dose recommandée chez l'homme.

Cancérogénicité et mutagénicité

Aucun signe de génotoxicité liée au lazertinib n'a été observé lors des tests de mutagénicité *in vitro* sur des bactéries, des tests d'aberration chromosomique *in vitro* et des tests des micronoyaux *in vivo* chez le rat. Aucune étude à long terme n'a été conduite chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène du lazertinib.

Toxicité sur la reproduction

D'après les études conduites chez l'animal, le traitement par le lazertinib peut altérer la fertilité des mâles et des femelles. Des modifications dégénératives ont été constatées au niveau des testicules chez le rat et le chien, entraînant une diminution du sperme au niveau luminal chez le chien après une exposition au lazertinib pendant 1 mois à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents. Une diminution du nombre de corps jaunes a été observée dans les ovaires de rates exposées au lazertinib pendant 1 mois ou plus à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents. Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez des rats mâles et femelles, le lazertinib a entrainé une diminution du nombre de cycles œstraux, une augmentation des pertes post-implantatoires et une diminution de la taille des portées vivantes à un niveau de dose inférieur ou égal à l'exposition clinique humaine approximative à la dose recommandée de 240 mg.

Une toxicité sur le développement a été observée dans les études sur le développement embryo-fœtal menées chez le rat et le lapin. Chez le rat, des diminutions du poids fœtal associées à une toxicité maternelle ont été observées à une exposition maternelle environ 4 fois supérieure à l'exposition clinique humaine à la dose de 240 mg. Chez le lapin, une augmentation de l'incidence de la fusion des os du crâne chez le fœtus (fusion de l'arcade zygomatique et du processus maxillaire) a été observée à des expositions maternelles nettement inférieures à l'exposition clinique humaine à la dose de 240 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Silice colloïdale hydrophobe
Croscarmellose sodique (E468)
Cellulose microcristalline (E460 (i))
Mannitol (E421)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Lazcluze 80 mg, comprimés pelliculés

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)
Alcool polyvinylique (E1203)
Monocaprylocaprate de glycérol de type I (E471)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)

Lazcluze 240 mg, comprimés pelliculés

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)
Alcool polyvinylique (E1203)
Monocaprylocaprate de glycérol de type I (E471)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lazcluze 80 mg, comprimés pelliculés

Plaquette thermoformée

Film en polychlorure de vinyle-polychlorotrifluoroéthylène (PVC-PCTFE) avec opercule en aluminium à perforer.

- Une boîte contient 56 comprimés pelliculés (2 étuis de 28 comprimés chacun).

Flacon

Flacon blanc opaque en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon de sécurité enfant en polypropylène contenant 60 ou 90 comprimés. Chaque boîte contient un flacon.

Lazcluze 240 mg, comprimés pelliculés

Plaquette thermoformée

Film en polychlorure de vinyle-polychlorotrifluoroéthylène (PVC-PCTFE) avec opercule en aluminium à perforer.

- Une boîte contient 14 comprimés pelliculés (1 étui de 14 comprimés).
- Une boîte contient 28 comprimés pelliculés (2 étuis de 14 comprimés chacun).

Flacon

Flacon blanc opaque en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon de sécurité enfant en polypropylène contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1886/001
EU/1/24/1886/002
EU/1/24/1886/003
EU/1/24/1886/004
EU/1/24/1886/005
EU/1/24/1886/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

20/01/2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/09/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.