

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Braftovi 50 mg gélules

Braftovi 75 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Braftovi 50 mg gélules

Chaque gélule contient 50 mg d'encorafenib.

Braftovi 75 mg gélules

Chaque gélule contient 75 mg d'encorafenib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Braftovi 50 mg gélules

Coiffe orange opaque et corps couleur chair opaque, comportant un « A » stylisé imprimé sur la coiffe et la mention « LGX 50mg » sur le corps. La gélule mesure environ 22 mm de long.

Braftovi 75 mg gélules

Coiffe de couleur chair opaque et corps blanc opaque, comportant un « A » stylisé, imprimé sur la coiffe et la mention « LGX 75mg » sur le corps. La gélule mesure environ 23 mm de long.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

L'encorafenib est indiqué :

- en association au binimetinib dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (voir rubriques 4.4 et 5.1).
- en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par l'encorafenib doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

#### Posologie

##### Mélanome

La dose recommandée d'encorafenib est de 450 mg (six gélules de 75 mg) une fois par jour, lorsqu'il est associé au binimetinib.

### Cancer colorectal

La dose recommandée d'encorafenib est de 300 mg (quatre gélules de 75 mg) une fois par jour, lorsqu'il est associé au cetuximab.

### *Adaptation posologique*

### Mélanome

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement par encorafenib (voir Tableaux 1, 3 et 4 ci-dessous). Pour toute information sur la posologie et les adaptations de doses recommandées pour le binimetinib, consultez la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du binimetinib.

Les recommandations de réduction de dose pour l'encorafenib sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Modifications de dose recommandées pour l' encorafenib utilisé en association au binimetinib dans l'indication du mélanome**

Niveau de dose	Dose d'encorafenib utilisé en association au binimetinib
Dose initiale	6 gélules de 75 mg (soit 450 mg) une fois par jour
1 <sup>re</sup> réduction de dose	4 gélules de 75 mg (soit 300 mg) une fois par jour
2 <sup>e</sup> réduction de dose	3 gélules de 75 mg (soit 225 mg) une fois par jour
Réduction de dose suivante	Il existe des données limitées sur la réduction de la dose à 100 mg une fois par jour. L'Encorafenib devrait être arrêté de manière définitive si le patient ne peut pas tolérer une dose de 100 mg (2 gélules de 50 mg) une fois par jour

L'administration d'encorafenib à une dose de 450 mg une fois par jour en monothérapie n'est pas recommandée. Si le binimetinib est temporairement interrompu, la dose d'encorafenib doit être réduite à 300 mg une fois par jour pendant la durée d'interruption du binimetinib (voir rubrique 4.2 du RCP du binimetinib) compte tenu de la moins bonne tolérance de l'encorafenib administré seul à la dose de 450 mg. Si le binimetinib est définitivement arrêté, l'encorafenib devrait être arrêté.

Si l'encorafenib est temporairement interrompu (voir les Tableaux 3 et 4), le binimetinib doit être interrompu. Si l'encorafenib est définitivement arrêté, le binimetinib doit également être définitivement arrêté.

Si des toxicités liées au traitement surviennent, dans ce cas l'encorafenib et le binimetinib doivent être réduits, interrompus ou définitivement arrêtés. Des adaptations posologiques sont nécessaires uniquement pour le binimetinib (effets indésirables principalement liés au binimetinib) dans les cas suivants : un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, une occlusion de la veine rétinienne (OVR), une pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, une dysfonction cardiaque, une élévation de la créatine phosphokinase (CPK), une rhabdomyolyse et une maladie thromboembolique veineuse.

Si l'une de ces toxicités se produit, consultez la rubrique 4.2 du RCP du binimetinib pour connaître les instructions d'adaptation posologique du binimetinib.

### Cancer colorectal

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement par encorafenib (voir Tableaux 2, 3 et 4 ci-dessous). Pour toute information sur la posologie et les adaptations de doses recommandées pour le cetuximab, consultez la rubrique 4.2 du RCP du cetuximab.

Les recommandations de réduction de dose pour l'encorafenib sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Modifications de dose recommandées pour l'encorafenib utilisé en association au cetuximab dans l'indication du CCR**

Niveau de dose	Dose d'encorafenib utilisé en association au cetuximab
Dose initiale	4 gélules de 75 mg (soit 300 mg) une fois par jour
1 <sup>re</sup> réduction de dose	3 gélules de 75 mg (soit 225 mg) une fois par jour
2 <sup>e</sup> réduction de dose	2 gélules de 75 mg (soit 150 mg) une fois par jour

Si l'encorafenib est définitivement arrêté, le cetuximab doit être définitivement arrêté.

Si le cetuximab est définitivement arrêté, l'encorafenib doit être définitivement arrêté.

#### Mélanome et cancer colorectal

Les adaptations posologiques en cas d'effets indésirables sont indiquées ci-dessous et dans les Tableaux 3 et 4.

*En cas de survenue de nouvelles tumeurs cutanées primitives* : aucune modification de dose n'est requise pour l'encorafenib.

*En cas de survenue de nouvelles tumeurs non cutanées primitives positives à la mutation RAS* : l'arrêt définitif du traitement par encorafenib doit être envisagé.

**Tableau 3 : Adaptations posologiques recommandées pour l'encorafenib utilisé en association au binimetinib ou en association au cetuximab pour certains effets indésirables**

Sévérité des effets indésirables <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Réactions cutanées</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2</li> </ul>	L'encorafenib doit être maintenu. Si l'éruption cutanée s'aggrave ou ne s'améliore au bout de 2 semaines de traitement, l'encorafenib doit être interrompu jusqu'à une amélioration à un grade 0 ou 1, puis repris à la même dose.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3</li> </ul>	L'encorafenib doit être interrompu jusqu'à une amélioration à un grade 0 ou 1 et repris à la même dose s'il s'agit de la première survenue ou alors repris à une dose réduite s'il s'agit d'une récurrence de grade 3.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4</li> </ul>	L'encorafenib doit être définitivement arrêté.
<i>Érythrodysesthésie palmo-plantaire</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2</li> </ul>	L'encorafenib doit être maintenu et des traitements d'appoint tels que des traitements locaux doivent être instaurés <ul style="list-style-type: none"> <li>En l'absence d'amélioration malgré ces mesures dans les 2 semaines, l'encorafenib doit être interrompu jusqu'au retour à un grade 0 ou 1 puis repris à la même dose ou à une dose réduite.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3</li> </ul>	L'encorafenib doit être interrompu et des traitements d'appoint tels que des traitements locaux doivent être instaurés et l'état du patient doit être réévalué toutes les semaines <ul style="list-style-type: none"> <li>L'encorafenib doit être repris soit à la même dose ou soit à une dose réduite une fois revenu à un grade 0 ou 1.</li> </ul>

Sévérité des effets indésirables <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Uvéite comprenant iritis et iridocyclite</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 à 3</li> </ul>	<p>En cas d'uvéite de grade 1 ou 2 n'ayant pas répondu à un traitement oculaire spécifique (tel qu'un traitement local) ou en cas d'uvéite de grade 3, l'encorafenib doit être interrompu et un contrôle ophtalmologique doit être répété dans les 2 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En cas d'uvéite de grade 1 qui s'améliore au grade 0, le traitement doit être repris à la même dose.</li> <li>En cas d'uvéite de grade 2 ou 3 qui s'améliore à un grade 0 ou 1, le traitement doit être repris à une dose réduite.</li> <li>En l'absence d'amélioration après 6 semaines, le contrôle ophtalmologique doit être répété et l'encorafenib doit être définitivement arrêté.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4</li> </ul>	<p>L'encorafenib doit être définitivement arrêté et un suivi avec contrôle ophtalmologique doit être réalisé.</p>
<i>Allongement de l'intervalle QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt; 500 ms et allongement ≤ 60 ms par rapport à la valeur avant traitement</li> </ul>	<p>L'encorafenib doit être interrompu (consulter la rubrique 4.4 concernant la surveillance du QTc). L'encorafenib doit être repris à une dose réduite dès lors que l'intervalle QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>L'encorafenib doit être définitivement arrêté au-delà d'une récurrence.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt; 500 ms et allongement &gt; 60 ms par rapport à sa valeur avant traitement</li> </ul>	<p>L'encorafenib doit être définitivement arrêté (consulter la rubrique 4.4 concernant la surveillance du QTc).</p>
<i>Anomalies biologiques hépatique</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) de grade 2 &gt; 3x – ≤ 5x la limite supérieure de la normale (LSN)</li> </ul>	<p>L'encorafenib doit être maintenu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En l'absence d'amélioration dans les 4 semaines, l'encorafenib doit être interrompu jusqu'au retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales/avant traitement puis repris à la même dose.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Premier épisode de grade 3 (ASAT ou ALAT &gt; 5x la limite supérieure de la normale et bilirubine plasmatique &gt; 2x la LSN)</li> </ul>	<p>L'encorafenib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales, il doit être repris à une dose réduite.</li> <li>En l'absence d'amélioration, l'encorafenib doit être définitivement arrêté.</li> </ul>

Sévérité des effets indésirables <sup>a</sup>	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> <li>Premier épisode de grade 4 (ASAT ou ALAT &gt; 20x la LSN)</li> </ul>	L'encorafenib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum. <ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales, il doit être repris à une dose réduite.</li> <li>En l'absence d'amélioration, l'encorafenib doit être définitivement arrêté.</li> </ul> Ou alors l'encorafenib doit être définitivement arrêté.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Récidive de grade 3 (ASAT ou ALAT &gt; 5x la limite supérieure de la normale ou bilirubine plasmatique &gt; 2x la LSN)</li> </ul>	L'arrêt définitif de l'encorafenib devra être envisagé.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Récidive de grade 4 (ASAT ou ALAT &gt; 20x la LSN)</li> </ul>	L'encorafenib doit être définitivement arrêté.

<sup>a</sup> Critères communs de terminologie de l'institut national contre le cancer pour les événements indésirables (« National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events », NCI CTCAE) version 4.03

**Tableau 4 : Adaptations posologiques recommandées pour l'encorafenib utilisé en association au binimetinib ou en association au cetuximab pour d'autres effets indésirables**

Sévérité des effets indésirables	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> <li>Effets indésirables de grade 2 récidivants ou mal tolérés</li> <li>Premier épisode d'effet indésirable de grade 3</li> </ul>	L'encorafenib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum. <ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales, il doit être repris à une dose réduite.</li> <li>En l'absence d'amélioration, l'encorafenib doit être définitivement arrêté</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Premier épisode d'effet indésirable de grade 4</li> </ul>	L'encorafenib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum. <ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales, il doit être repris à une dose réduite.</li> <li>En l'absence d'amélioration, l'encorafenib doit être définitivement arrêté.</li> </ul> Ou alors, l'encorafenib doit être définitivement arrêté.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Récidive d'effets indésirables de grade 3</li> </ul>	L'arrêt définitif de l'encorafenib devra être envisagé.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Récidive d'effets indésirables de grade 4</li> </ul>	L'encorafenib doit être définitivement arrêté.

#### *Durée du traitement*

Il convient de continuer le traitement jusqu'à ce que le patient n'en tire plus de bénéfice ou en cas de survenue d'une toxicité inacceptable.

#### *Omissions de doses*

En cas d'oubli d'une dose d'encorafenib, la dose d'encorafenib ne doit pas être prise s'il reste moins de 12 heures avant la prise de la prochaine dose prévue.

#### *Vomissement*

En cas de vomissements après l'administration d'encorafenib, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et prendra la prochaine dose comme initialement prévu.

## Populations spéciales

### *Personnes âgées*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère peuvent être davantage exposés à l'encorafenib (voir rubrique 5.2).

L'administration d'encorafenib doit être effectuée avec précaution à une dose de 300 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

Aucune posologie ne peut être recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée selon une analyse pharmacocinétique (PK) de population. Aucune donnée clinique n'est disponible avec l'encorafenib administré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Par conséquent, la nécessité éventuelle d'un ajustement de la dose ne peut pas être déterminée.

L'encorafenib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'encorafenib n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Braftovi s'administre par voie orale. Les gélules s'avalent entières avec de l'eau. Elles peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Il faut éviter l'administration concomitante d'encorafenib et de jus de pamplemousse (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

L'encorafenib doit être utilisé en association au binimetinib (chez les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation BRAF V600) ou en association au cetuximab (chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur de la mutation BRAF V600E). Pour davantage d'informations sur les mises en garde et précautions associées au traitement par binimetinib ou cetuximab, voir la rubrique 4.4 du RCP du binimetinib ou du cetuximab.

## Détermination du statut mutationnel BRAF

Avant toute administration de l'encorafenib, le statut mutationnel BRAF V600 chez les patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ou le statut mutationnel BRAF V600E chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, doit être confirmé par un test validé. L'efficacité et la sécurité de l'encorafenib ont été établies uniquement chez les patients porteurs de mélanome exprimant les mutations BRAF V600E et V600K ou de cancer colorectal exprimant la mutation BRAF V600E. L'encorafenib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un mélanome malin non porteur de la mutation BRAF ou d'un cancer colorectal non porteur de la mutation BRAF.

### L'encorafenib en association au binimetinib chez les patients qui ont progressé sous traitement par inhibiteur de BRAF

Il existe peu de données sur l'utilisation de l'encorafenib en association au binimetinib chez les patients ayant progressé sous un traitement antérieur par inhibiteur de BRAF administré pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique avec une mutation BRAF V600. Ces données indiquent que l'efficacité de l'association serait inférieure chez ces patients.

### L'encorafenib en association au binimetinib chez les patients présentant des métastases cérébrales

Les données d'efficacité chez les patients avec un mélanome BRAF V600 muté présentant des métastases cérébrales traités par l'encorafenib en association avec binimetinib sont limitées (voir rubrique 5.1).

### Dysfonction ventriculaire gauche (DVG)

Une dysfonction ventriculaire gauche définie comme une diminution symptomatique ou asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche peut survenir lorsque l'encorafenib est utilisé en association au binimetinib.

Il est recommandé d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échocardiographie ou scintigraphie myocardique (MUGA) avant d'initier le traitement par encorafenib et binimetinib, un mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois environ ou plus fréquemment au cours du traitement, si cliniquement indiqué. En cas de DVG pendant le traitement, consultez la rubrique 4.2 du RCP du binimetinib.

La sécurité de l'encorafenib en association au binimetinib n'a pas encore été établie chez les patients présentant une FEVG initiale inférieure à 50 %, ou alors inférieure à la limite inférieure de la normale selon les valeurs de références de l'hôpital. Par conséquent, chez ces patients, le binimetinib doit être utilisé avec précaution et, en cas de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique, de diminution de la FEVG de grade 3-4 ou de diminution d'au moins 10 % en valeur absolue, de la FEVG par rapport à la valeur initiale, le binimetinib et l'encorafenib doivent être définitivement arrêtés et la FEVG doit être ré-évaluée toutes les 2 semaines jusqu'à résolution.

### Hémorragie

Des hémorragies, y compris des accidents hémorragiques majeurs, peuvent survenir lors de l'administration d'encorafenib (voir rubrique 4.8). Le risque hémorragique peut augmenter en cas d'utilisation concomitante d'un traitement anticoagulant et antiplaquettaire. La survenue d'accidents hémorragiques de grade  $\geq 3$  doit être prise en charge avec l'interruption de la dose ou en l'arrêt définitif du traitement (voir Tableau 4 à la rubrique 4.2) et selon le tableau clinique.

### Toxicités oculaires

Des toxicités oculaires, incluant des uvéites, des iritis et des iridocyclites peuvent se produire lors de l'administration d'encorafenib. Le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine a également été rapporté chez les patients traités par encorafenib en association au binimetinib (voir rubrique 4.8). À chaque visite, les symptômes visuels doivent être évalués chez les patients. Si des symptômes indiquant l'apparition ou l'aggravation de troubles de la vision, notamment une baisse de la vision centrale, une vision trouble ou une perte de la vue, sont identifiés, il est recommandé de procéder rapidement à un examen ophtalmologique.

En cas de survenue d'une uvéite, y compris d'une iridocyclite et d'une iritis pendant le traitement, voir la rubrique 4.2.

Si pendant le traitement le patient développe un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) ou une occlusion de la veine de la rétine (OVR), voir la rubrique 4.2 du RCP du binimetinib pour plus d'informations.



## Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez les patients traités par des inhibiteurs de BRAF. Il n'a pas été conduit d'étude dédiée de l'intervalle QT visant à évaluer le potentiel d'allongement de l'intervalle QT par l'encorafenib.

Globalement, les résultats suggèrent que l'encorafenib administré seul est susceptible de provoquer de légères augmentations de la fréquence cardiaque. Les résultats des études groupées de l'encorafenib en association au binimetinib administrés aux doses recommandées et d'une étude d'encorafenib seul, suggèrent que l'encorafenib peut entraîner de légers allongements de l'intervalle QTc (voir rubrique 5.1).

Les données sont insuffisantes pour exclure un allongement de l'intervalle QT cliniquement significatif dépendant de l'exposition systémique.

En raison du risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT, il est recommandé de corriger les anomalies électrolytiques sériques, notamment celles du magnésium et du potassium, de contrôler les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (par ex., insuffisance cardiaque congestive, bradycardie) avant le début du traitement et pendant le traitement.

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme (ECG) avant le début du traitement par l'encorafenib, un mois après, puis tous les 3 mois environ ou plus fréquemment au cours du traitement si cliniquement indiqué. La survenue d'un allongement de l'intervalle QTc peut être prise en charge avec une réduction de dose, une suspension de dose ou l'arrêt définitif du traitement ainsi qu'une correction des anomalies électrolytiques et un contrôle des facteurs de risque (voir rubrique 4.2).

## Nouvelles tumeurs primitives

De nouvelles tumeurs primitives, cutanées et non cutanées, ont été observées chez des patients traités par des inhibiteurs de BRAF et peuvent apparaître lors de l'administration de l'encorafenib (voir rubrique 4.8).

### *Tumeurs cutanées*

Des tumeurs cutanées, telles qu'un carcinome épidermoïde cutané (CEC), incluant des cas de kératoacanthome, ont été observées chez des patients traités par des inhibiteurs de BRAF, dont l'encorafenib.

De nouveaux mélanomes primitifs ont été observés chez des patients traités par des inhibiteurs de BRAF, dont l'encorafenib (voir rubrique 4.8).

Un examen clinique dermatologique doit être effectué avant le début du traitement par encorafenib, puis tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci. Les lésions suspectes de la peau doivent être traitées par exérèse cutanée avec un examen dermato-anatomopathologique. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent immédiatement signaler à leurs médecins l'apparition de toute nouvelle lésion cutanée. Le traitement par l'encorafenib doit être poursuivi sans modifications de dose.

### *Tumeurs non cutanées*

En raison de son mécanisme d'action, l'encorafenib peut favoriser l'apparition de tumeurs associées à l'activation du gène RAS via des mutations ou d'autres mécanismes. Les patients recevant l'encorafenib doivent bénéficier d'un examen clinique de la tête et du cou, d'un scanner thoraco-abdominal et d'un examen de la région anale et pelvienne (pour les femmes), ainsi que d'une numération de la formule sanguine complète avant le début, au cours et à la fin du traitement, comme cliniquement approprié. L'arrêt définitif de l'encorafenib doit être envisagé chez les patients qui développent des tumeurs non cutanées avec mutation du gène RAS. Les bénéfices et risques doivent être évalués attentivement avant d'administrer l'encorafenib aux patients ayant des antécédents de cancer ou atteints d'un cancer évolutif associé à une mutation du gène RAS.

## Syndrome de lyse tumorale (SLT)

La survenue de SLT, qui peut être fatale, a été associée à l'utilisation d'encorafenib en association avec le binimetinib (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque du SLT comprennent une charge tumorale élevée, une insuffisance rénale chronique préexistante, une oligurie, une déshydratation, une

hypotension et une urine acide. Ces patients doivent être étroitement surveillés et traités rapidement selon les indications cliniques, et une hydratation prophylactique doit être envisagée.

### Anomalies biologiques hépatiques

Les anomalies biologiques hépatiques, notamment une élévation des transaminases ASAT et ALAT ont été observées avec l'encorafenib (voir rubrique 4.8). Les paramètres biologiques hépatiques doivent faire l'objet d'un contrôle avant le début du traitement par encorafenib et faire l'objet d'une surveillance au moins mensuelle pendant les 6 premiers mois de traitement, puis si cliniquement indiqué. Les anomalies biologiques hépatiques doivent être prises en charge avec une réduction de dose, une suspension de dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance hépatique

Compte tenu du métabolisme principal de l'encorafenib et de son élimination par le foie, les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère peuvent avoir une exposition systémique à l'encorafenib au-delà de la marge d'exposition liée à la variabilité interindividuelle (voir rubrique 5.2).

En l'absence de données cliniques, l'encorafenib n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

L'administration d'encorafenib doit être effectuée avec précaution à une dose de 300 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 4.2).

Une surveillance plus étroite des toxicités liées à l'encorafenib chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère est recommandée, notamment un examen clinique et un bilan hépatique avec évaluations de l'ECG doit se faire d'une manière cliniquement appropriée pendant le traitement.

### Insuffisance rénale

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'encorafenib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Une augmentation de la créatinine a été fréquemment rapportée avec l'encorafenib administré seul ou en association au binimetinib ou au cetuximab. Les cas observés de défaillance rénale, y compris d'atteinte rénale aiguë et d'insuffisance rénale, étaient généralement associés à des vomissements et à une déshydratation. D'autres facteurs contributifs, incluent diabète et hypertension artérielle. La créatinine sanguine doit être surveillée selon le tableau clinique et l'élévation de la créatinine doit être prise en charge avec une réduction de dose, une suspension de dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir Tableau 4 à la rubrique 4.2). Les patients doivent veiller à avoir une bonne hydratation pendant le traitement.

### Effets d'autres médicaments sur l'encorafenib

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par encorafenib doit être évitée. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A est nécessaire, il convient de surveiller attentivement les patients pour leur sécurité (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A et de l'encorafenib doit faire l'objet d'une utilisation avec prudence.

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

### Effets d'autres médicaments sur l'encorafenib

L'encorafenib est principalement métabolisé par CYP3A4.

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 modérés (diltiazem) et puissants (posaconazole) avec des doses uniques d'encorafenib chez des volontaires sains a entraîné le

doublement et le triplement de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC)), respectivement, et une augmentation de 44,6 % et 68,3 % de la concentration maximale d'encorafenib, respectivement. Des prédictions reposant sur les modèles indiquent que l'effet du posaconazole après des administrations répétées pourrait être similaire pour l'ASC (augmentation multipliée par 3) et légèrement plus puissant pour la C<sub>max</sub> (augmentation multipliée par 2,7). Des prédictions reposant sur des modèles pour le kétoconazole suggèrent une augmentation multipliée par environ 5 pour l'ASC de l'encorafenib et une multiplication par 3 à 4 pour la C<sub>max</sub> de l'encorafenib respectivement après administration de doses de 450 et 300 mg d'encorafenib une fois par jour.

Par conséquent, l'administration concomitante d'encorafenib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée en raison de l'exposition accrue à l'encorafenib et de l'augmentation possible de la toxicité, (voir rubrique 5.2). Exemples non exhaustifs d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 : le ritonavir, l'itraconazole, la clarithromycine, la télithromycine, le posaconazole et le jus de pamplemousse. Si l'usage concomitant d'un inhibiteur puissant du CYP3A est inévitable, il convient de surveiller attentivement les patients pour garantir leur sécurité.

L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 devra être effectuée avec précaution. Exemples non exhaustifs d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 : l'amiodarone, l'érythromycine, le fluconazole, le diltiazem, l'amprénariv et l'imatinib. Lors de l'administration concomitante d'encorafenib et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4, il convient de surveiller attentivement les patients pour garantir leur sécurité.

#### *Inducteurs du CYP3A4*

L'administration concomitante d'encorafenib avec un inducteur puissant du CYP3A4 n'a pas été évaluée dans une étude clinique. Cependant, une réduction de l'exposition à l'encorafenib est probable et risquerait de compromettre l'efficacité de l'encorafenib. Voici une liste non exhaustive d'exemples d'inducteurs puissants du CYP3A4 : la carbamazépine, la rifampicine, la phénytoïne et le millepertuis. D'autres agents ne présentant aucune induction ou une induction modérée du CYP3A doivent être envisagés.

#### Effets de l'encorafenib sur d'autres médicaments

##### *Substrats du CYP*

L'encorafenib est un inducteur puissant du CYP3A4. L'usage concomitant avec des agents qui sont des substrats du CYP3A4 (par ex., des contraceptifs hormonaux) risque d'entraîner une perte de l'efficacité de ces agents. Si la co-administration de substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit ne peut être évitée, ajuster la dose de ces substrats conformément à leur RCP approuvé.

L'encorafenib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Les agents concomitants qui sont des substrats de l'UGT1A1 (tels que le raltégravir, l'atorvastatine, le dolutégravir) risquent de présenter une exposition accrue et doivent donc être administrés avec précaution.

##### *Effet de l'encorafenib sur le binimetinib*

Alors que l'encorafenib est un inhibiteur relativement puissant et réversible de l'UGT1A1, aucune différence au niveau de l'exposition au binimetinib n'a été observée du point de vue clinique lors de l'administration concomitante de binimetinib et d'encorafenib.

##### *Substrats de transporteurs*

*In vivo* l'encorafenib est un inhibiteur de l'OATP1B1, l'OATP1B3 et/ou de la BCRP. La coadministration de l'encorafenib avec les substrats OATP1B1, OATP1B3 et/ou BCRP (tels que la rosuvastatine, l'atorvastatine, le méthotrexate) peut entraîner une augmentation des concentrations (voir rubrique 5.2).

*In vitro* l'encorafenib a la capacité d'inhiber un certain nombre d'autres transporteurs. Les agents qui sont des substrats des transporteurs rénaux OAT1, OAT3, OCT2 (tels que le furosémide, la pénicilline) ou des agents qui sont des substrats des transporteurs hépatiques OCT1 (tels que le bosentan) ou des substrats de la P-gp (tels que le posaconazole) risquent également de présenter une exposition accrue. Par conséquent, ces agents, substrats de transporteurs doivent être co-administrés avec précaution.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par encorafenib et pendant au moins 1 mois après la dernière dose. L'encorafenib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Par conséquent, il est conseillé aux patientes qui ont recours à une contraception hormonale d'utiliser une méthode alternative ou supplémentaire telles qu'une méthode barrière (un préservatif, par exemple) pendant le traitement par encorafenib et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'encorafenib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'encorafenib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si l'encorafenib est utilisé pendant la grossesse ou si une grossesse survient pendant le traitement, la patiente devra être informée du danger potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

On ne sait pas si l'encorafenib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec encorafenib en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

### Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur les effets de l'encorafenib sur la fertilité chez les humains. Selon les résultats obtenus chez les animaux, l'utilisation d'encorafenib pourrait avoir un effet sur la fertilité des hommes présentant un potentiel reproductif (voir rubrique 5.3). Comme la pertinence clinique de ces observations n'est pas connue, les patients de sexe masculin doivent être informés du risque éventuel d'une spermatogenèse altérée.

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

L'encorafenib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des troubles de la vision ont été rapportés chez certains patients traités par l'encorafenib pendant les essais cliniques. Il faut recommander aux patients de ne pas conduire de véhicules ou d'utiliser de machines en cas de troubles de la vision ou de tout autre effet indésirable qui pourrait nuire à leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubriques 4.4 et 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

La sécurité de l'encorafenib (450 mg par voie orale une fois par jour) en association au binimetinib (45 mg par voie orale deux fois par jour) a été évaluée chez 274 patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable porteur d'une mutation BRAF V600 (ci-après désignés comme l'ensemble de la population COMBO450), selon deux études de phase II (CMEK162X2110 et CLG818X2109) et une étude de phase III (CMEK162B230, partie 1).

À la dose recommandée (n = 274) chez les patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 25\%$ ) survenus chez les patients traités par l'encorafenib administré en association au binimetinib étaient les suivants : fatigue, nausées, diarrhée, vomissements, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, douleurs abdominales, arthralgies, CPK plasmatiques augmentées et myalgies.

La sécurité de l'encorafenib (300 mg pris oralement une fois par jour) en association avec du binimetinib (45 mg pris oralement deux fois par jour) a été évaluée chez 257 patients atteints d'un mélanome métastatique ou non non résecable porteur d'une mutation BRAF V600 (ci-après dénommés la population Enco 300), basée sur l'étude de phase III (CMEK162B2301, Partie 2). Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 25\%$ ) observés chez les patients traités à 300 mg d'encorafenib administrés avec du binimetinib étaient la fatigue, la nausée et la diarrhée.

Le profil de sécurité de l'encorafenib en monothérapie (300 mg oralement une fois par jour) repose sur les données provenant de 217 patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable porteur d'une mutation BRAF V600 (ci-après désignées comme l'ensemble de la population Enco 300). Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 25\%$ ) rapportés avec l'encorafenib 300 étaient les suivants : hyperkératose, alopecie, érythrodysesthésie palmo-plantaire, fatigue, rash, arthralgies, sécheresse cutanée, nausées, myalgies, céphalées, vomissements et prurit.

La sécurité de l'encorafenib (300 mg pris oralement une fois par jour) en association au cetuximab (dosé conformément à son RCP) a été évaluée chez 216 patients atteints de cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, sur la base de l'étude de phase III ARRAY-818-302. Les effets indésirables les plus fréquents ( $> 25\%$ ) rapportés dans cette population étaient les suivants : fatigue, nausées, diarrhée, dermatite acnéiforme, douleur abdominale, arthralgies/douleur musculosquelettique, baisse de l'appétit, rash et vomissement.

Le taux d'arrêt de tous les médicaments de l'étude dû à un effet indésirable était de 1,9 % chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon les classes de systèmes d'organes MedDRA et les conventions de fréquence suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de sévérité.

**Tableau 5 : Effets indésirables**

Fréquence	Encorafenib en monothérapie 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg en association au binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en association au cetuximab (n = 216)
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</b>			
Très fréquent	Papillome cutané* Nævus mélanocytaire		Nævus mélanocytaire
Fréquent	CEC <sup>a</sup> Nouveau mélanome primitif*	CEC <sup>a</sup> Carcinome basocellulaire* Papillome cutané*	CEC <sup>a</sup> Papillome cutané* Nouveau mélanome primitif*
Peu fréquent	Carcinome basocellulaire		Carcinome basocellulaire
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Très fréquent		Anémie	
<b>Affections du système immunitaire</b>			
Fréquent	Hypersensibilité <sup>b</sup>	Hypersensibilité <sup>b</sup>	Hypersensibilité <sup>b</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Très fréquent	Baisse de l'appétit		Baisse de l'appétit
Indéterminée		Syndrome de lyse tumorale	
<b>Affections psychiatriques</b>			
Très fréquent	Insomnie		Insomnie

Fréquence	Encorafenib en monothérapie 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg en association au binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en association au cetuximab (n = 216)
<b>Affections du système nerveux</b>			
Très fréquent	Céphalée* Neuropathie périphérique* Dysgueusie*	Neuropathie périphérique* Sensation vertigineuse* Céphalée*	Neuropathie périphérique* Céphalée*
Fréquent	Parésie faciale	Dysgueusie*	Sensation vertigineuse* Dysgueusie
Peu fréquent		Parésie faciale	
<b>Affections oculaires</b>			
Très fréquent		Trouble visuel* Détachement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)*	
Fréquent		Uvéite*	
Peu fréquent	Uvéite*		
<b>Affections cardiaques</b>			
Fréquent	Tachycardie supraventriculaire <sup>d</sup>	DVG <sup>h</sup>	Tachycardie supraventriculaire <sup>d</sup>
<b>Affections vasculaires</b>			
Très fréquent		Hémorragie <sup>i</sup> Hypertension*	Hémorragie <sup>i</sup>
Fréquent		Maladie thromboembolique veineuse <sup>j</sup>	
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Très fréquent	Nausée Vomissement* Constipation	Nausée Vomissement* Constipation Douleur abdominale* Diarrhée*	Nausées Vomissement Constipation Douleur abdominale* Diarrhée*
Fréquent		Colite <sup>k</sup>	
Peu fréquent	Pancréatite*	Pancréatite*	Pancréatite*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Très fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) Hyperkératose* Rash* Sécheresse cutanée* Prurit* Alopécie* Érythème <sup>e</sup> Hyperpigmentation cutanée*	Hyperkératose* Rash* Sécheresse cutanée* Prurit* Alopécie*	Dermatite acnéiforme* Rash* Sécheresse cutanée* Prurit*
Fréquent	Dermatite acnéiforme* Exfoliation cutanée <sup>f</sup> Photosensibilité*	Dermatite acnéiforme* Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) Érythème* Panniculite* Photosensibilité*	Hyperpigmentation cutanée Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) Hyperkératose* Alopécie Érythème <sup>e</sup>
Peu fréquent			Exfoliation cutanée <sup>f</sup>

Fréquence	Encorafenib en monothérapie 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg en association au binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en association au cetuximab (n = 216)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
Très fréquent	Arthralgie* Myalgie <sup>g</sup> Douleur aux extrémités Dorsalgie	Arthralgie* Troubles musculaires/myalgie <sup>l</sup> Douleur aux extrémités Dorsalgie	Arthralgies/douleur musculosquelettique* Myopathie/trouble musculaire* Douleurs aux extrémités Dorsalgie
Fréquent	Arthrite*		
Peu fréquent		Rhabdomyolyse	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
Fréquent	Insuffisance rénale*	Insuffisance rénale*	Insuffisance rénale*
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Très fréquent	Fatigue* Fièvre*	Fatigue* Fièvre* Œdème périphérique <sup>m</sup>	Fatigue* Fièvre*
<b>Investigations</b>			
Très fréquent	Gamma-glutamyltransférase (GGT) augmentée*	Créatine phosphokinase sanguine augmentée Gamma-glutamyltransférase (GGT) augmentée* Transaminase augmentée*	
Fréquent	Transaminase augmentée* Créatinine sanguine augmentée* Lipase augmentée	Phosphatase alcaline sanguine augmentée Créatinine sanguine augmentée* Amylase augmentée Lipase augmentée	Créatinine sanguine augmentée* Transaminase augmentée*
Peu fréquent	Amylase augmentée		Amylase augmentée Lipase augmentée

\* Noms composés qui comprenaient plusieurs Termes Préférés

<sup>a</sup> Comprend, sans s'y limiter, kératoacanthome et carcinome épidermoïde

<sup>b</sup> Comprend, sans s'y limiter, œdème de Quincke, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité, vascularite allergique, urticaire et réaction anaphylactique

<sup>c</sup> Comprend trouble lié au nerf facial, paralysie faciale, parésie faciale

<sup>d</sup> Comprend, sans s'y limiter, extrasystoles et tachycardie sinusale

<sup>e</sup> Comprend érythème, érythème généralisé, érythème plantaire

<sup>f</sup> Comprend dermatite exfoliatrice, exfoliation cutanée, rash avec exfoliation

<sup>g</sup> Comprend myalgies, fatigue musculaire, lésions musculaires, spasme musculaire, fatigue musculaire

<sup>h</sup> Comprend dysfonction ventriculaire gauche, fraction d'éjection diminuée, insuffisance cardiaque et fraction d'éjection anormale

<sup>i</sup> Comprend hémorragie à différents sites y compris hémorragie cérébrale

<sup>j</sup> Comprend, sans s'y limiter, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, embolie, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle et thrombose

<sup>k</sup> Comprend colite, colite ulcéreuse, entérocolite et proctite

<sup>l</sup> Comprend myalgie, faiblesse musculaire, spasme musculaire, lésions musculaires, myopathie, myosite

<sup>m</sup> Comprend, sans s'y limiter, rétention hydrique, œdèmes périphériques et œdèmes localisés

Lorsque l'encorafenib était administré à une dose de 300 mg une fois par jour en association avec 45 mg de binimetinib deux fois par jour (Combo 300) dans l'étude CMEK162B2301-Partie 2, la catégorie de fréquence des effets indésirables était inférieure comparée à l'ensemble de la population Combo 450 pour les effets indésirables suivants : anémie, neuropathie périphérique, hémorragie, hypertension, prurit (commun) ; et colite, amylase accrue et lipase accrue (peu commun).

## Description de certains effets indésirables

### Tumeurs cutanées

#### *Carcinome épidermoïde cutané (CEC)*

##### Mélanome

Dans l'ensemble de la population COMBO450, des CEC, y compris les kératoacanthomes, ont été observés chez 3,3 % des patients (9/274). Le délai médian de survenue du premier événement de CEC (tous grades confondus) était de 6,5 mois (allant de 1,0 à 22,8 mois).

Dans l'ensemble de la population Enco 300, des CEC ont été rapportés chez 7,4 % des patients (16/217). Pour les patients de l'étude de phase III (CMEK162B2301) qui ont développé un CEC, le délai médian de survenue du premier événement de CEC (tous grades confondus) était de 2,3 mois (allant de 0,3 à 12,0 mois).

##### Cancer colorectal

Chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, des CEC, y compris les kératoacanthomes, ont été observés chez 1,4 % des patients (3/216). Les délais de survenue du premier événement de CEC (tous grades confondus) étaient de 0,5, 0,6 et 3,6 mois pour ces 3 patients.

#### *Nouveau mélanome primitif*

##### Mélanome

Dans l'ensemble de la population Enco 300, des événements de nouveaux mélanomes primitifs se sont produits chez 4,1 % des patients (9/217) et ont été déclarés comme étant de grade 1 chez 1,4 % des patients (3/217), de grade 2 chez 2,1 % des patients (4/217), de grade 3 chez 0,5 % des patients et de grade 4 chez 0,5 % des patients.

##### Cancer colorectal

Chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, des événements de nouveaux mélanomes primitifs se sont produits chez 1,9 % des patients (4/216) et ont été déclarés comme étant de grade 2 chez 0,9 % des patients (2/216) et de grade 3 chez 0,9 % des patients (2/216).

### Atteintes oculaires

#### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une uvéite a été rapportée chez 4,4 % des patients (12/274). Elle était de grade 1 chez 0,4 % des patients (1/274), de grade 2 chez 3,6 % (10/274) et de grade 3 chez 0,4 % (1/274). Des troubles visuels, y compris une vision trouble et une baisse de l'acuité visuelle, sont survenus chez 21,5 % des patients (59/274). L'uvéite et les défauts visuels se sont généralement avérés réversibles.

Un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine a été relevé chez 29,6 % (81/274) des patients, de grade 1 ou 2 pour la plupart, tandis que 1,8 % (5/274) d'entre eux manifestaient des événements de grade 3.

Au cours de l'étude CMEK162B2301-Partie 2, dans le bras Combo 30, un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine a été observé chez 12,5 % (32/257) des patients dont 0,4 % (1/257) manifestaient des événements de grade 4.

#### *Dysfonction ventriculaire gauche*

Une DVG a été rapporté lorsque l'encorafenib était utilisé en association au binimetinib chez les patients atteints de mélanome (voir rubrique 4.8 du RCP du binimetinib).

### Hémorragie

#### *Mélanome*

Des événements hémorragiques ont été observés chez 17,9 % des patients (49/274) dans l'ensemble de la population COMBO450. La plupart des événements étaient des événements de grade 1 ou 2 (14,6 %) et 3,3 % étaient de grade 3-4. Peu de patients ont nécessité des interruptions ou des



réductions de dose (0,7 %, soit 2/274). Les événements hémorragiques ont conduit à l'arrêt du traitement chez 1,1 % des patients (3/274). Les événements hémorragiques les plus fréquents étaient hématurie chez 3,3 % des patients (9/274), rectorragie chez 2,9 % des patients (8/274) et hématochézie chez 2,9 % des patients (8/274). Une hémorragie fatale due à un ulcère gastrique avec une défaillance multiviscérale comme cause simultanée de décès a été rapportée chez un patient.

Une hémorragie cérébrale a été rapportée chez 1,5 % des patients (4/274), d'évolution fatale chez 3 patients. Tous les événements sont survenus dans le contexte de nouvelles métastases cérébrales ou de métastases cérébrales évolutives.

Dans l'étude CMEK162B2301-Partie 2, dans le bras Combo 300, des événements hémorragiques ont été observés chez 6,6 % (17/257) des patients et étaient de grade 3-4 chez 1,6 % (4/257) des patients.

#### *Cancer colorectal*

Des événements hémorragiques ont été observés chez 21,3 % des patients (46/216) traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab ; 1,4 % des événements (3/216) étaient de grade 3 et un cas fatal a été rapporté. Des interruptions ou des réductions de dose ont été nécessaires chez 1,9 % des patients (4/216). Les événements hémorragiques ont conduit à l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,5 %).

Les événements hémorragiques les plus fréquents étaient une épistaxis chez 6,9 % des patients (15/216), une hématochézie chez 2,8 % des patients (6/216), une rectorragie chez 2,8 % des patients (6/216) et une hématurie chez 2,8 % des patients (6/216).

#### Hypertension

L'hypertension a été rapportée lorsque l'encorafenib était utilisé en association au binimetinib chez les patients atteints de mélanome (voir rubrique 4.8 du RCP du binimetinib).

#### Maladie thromboembolique veineuse

Une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a été rapportée lorsque l'encorafenib était utilisé en association au binimetinib chez les patients atteints de mélanome (voir rubrique 4.8 du RCP du binimetinib).

#### Pancréatite

##### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population COMBO450, l'augmentation des enzymes pancréatiques, généralement asymptomatique, a été rapportée. L'augmentation de l'amylase et de la lipase ont été rapportées, respectivement, chez 3,3 % (9/274) et 5,1 % (14/274) des patients. La pancréatite a été rapportée chez 0,7 % des patients (2/274). Chez ces deux patients, il s'agissait d'événements de grade 3. La pancréatite a conduit à l'interruption de la dose chez 0,4 % des patients (1/274).

#### *Cancer colorectal*

Dans la population traitée par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, une pancréatite de grade 3 avec événements de lipase et amylase augmentées a été rapportée chez 1 patient (0,5 %) et a conduit à l'interruption de la dose.

#### Réactions cutanées

##### *Rash*

##### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population COMBO450, un rash est survenu chez 19,7 % des patients (54/274). La plupart des événements étaient sans sévérité, avec des événements de grade 3 ou 4 rapportés chez 0,7 % des patients (2/274). Le rash a conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 0,4 % des patients (1/274) et à une interruption ou une modification de la dose chez 1,1 % des patients (3/274).

Dans l'ensemble de la population Enco 300, un rash a été rapporté chez 43,3 % des patients (94/217). La plupart des événements étaient sans sévérité, avec des événements de grade 3 ou 4 rapportés chez 4,6 % des patients (10/217). Le rash a conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 0,5 % des patients (1/217) et à une interruption ou une modification de la dose chez 7,4 % des patients (16/217).

#### Cancer colorectal

Chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, un rash est survenu chez 30,6 % des patients (66/216). La plupart des événements étaient sans sévérité, un événement de grade 3 ayant été rapporté chez 0,5 % des patients (1/216). Le rash a conduit à une interruption de la dose chez 0,5 % des patients (1/216).

#### *Érythrodysesthésie palmo-plantaire*

##### Mélanome

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une érythrodysesthésie palmo-plantaire a été rapportée chez 6,2 % des patients (17/274). Tous les effets de type érythrodysesthésie palmo-plantaire étaient soit de grade 1 (3,3 %), soit de grade 2 (2,9 %). Une interruption ou une modification de la dose a eu lieu chez 1,1 % des patients (3/274).

Dans le bras Combo 300 de la partie 2 de l'étude pivot, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire a été observée chez 3,9 % (10/257) des patients et était de grade 3 chez 0,4 % (1/257) des patients.

Dans l'ensemble de la population Enco 300, une érythrodysesthésie palmo-plantaire a été rapportée chez 51,6 % des patients (112/217). La plupart des événements étaient légers à modérés : de grade 1 chez 12,4 % des patients (27/217), de grade 2 chez 26,7 % (58/217) et de grade 3 chez 12,4 % des patients (27/217). L'érythrodysesthésie palmo-plantaire a conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 4,1 % des patients (9/217) et à une interruption ou une modification de la dose chez 23,0 % des patients (50/217).

#### Cancer colorectal

Dans la population traitée par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, une érythrodysesthésie palmo-plantaire a été rapportée chez 5,1 % des patients (11/216). La plupart des effets de type érythrodysesthésie palmo-plantaire étaient de grade 1 chez 3,7 % des patients (8/216). Des événements de grade 2 ont été rapportés chez 0,9 % des patients (2/216) et de grade 3 chez 0,5 % des patients (1/216). Aucune interruption de la dose, modification de la dose ni aucun arrêt définitif du traitement n'a été nécessaire.

#### *Dermatite acnéiforme*

##### Mélanome

La dermatite acnéiforme a été rapportée lorsque l'encorafenib était utilisé en association au binimetinib (voir la rubrique 4.8 du RCP du binimetinib).

#### Cancer colorectal

Chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, une dermatite acnéiforme a été rapportée chez 33,3 % des patients (72/216) et était, dans la plupart des cas, de grade 1 (25,5 % des patients (55/216)), ou de grade 2 (6,9 % des patients (15/216)). Une réduction ou une interruption de la dose a été rapportée chez 2,3 % des patients (5/216). Aucun arrêt définitif du traitement n'a été rapporté. La dermatite acnéiforme était généralement réversible.

#### *Photosensibilité*

##### Mélanome

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une photosensibilité a été observée chez 4,0 % des patients (11/274). La plupart des événements étaient de grade 1 à 2, et de grade 3 chez 0,4 % des patients (1/274) et aucun événement n'a conduit à un arrêt définitif du traitement. Une interruption ou une modification de la dose a été rapportée chez 0,4 % des patients (1/274).

Dans l'ensemble de la population Enco 300, la photosensibilité a été observée chez 4,1 % des patients (9/217). La plupart des événements étaient de grade 1 à 2. Aucun événement n'a requis d'arrêt définitif, de modification ou d'interruption de la dose.

### *Parésie faciale*

#### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population COMBO450, la parésie faciale a été observée chez 0,7 % des patients (2/274), dont des événements de grade 3 chez 0,4 % (1/274) des patients. Les événements étaient réversibles et aucun n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Une interruption ou une modification de la dose a été rapportée chez 0,4 % des patients (1/274).

Dans l'ensemble de la population Enco 300, la parésie faciale a été observée chez 7,4 % des patients (16/217). La plupart des événements étaient légers à modérés : de grade 1 chez 2,3 % des patients (5/217), de grade 2 chez 3,7 % des patients (8/217) et de grade 3 chez 1,4 % des patients (3/217). Le délai médian de survenue de la parésie faciale était de 0,3 mois (de 0,1 à 12,1 mois). La parésie faciale était généralement réversible et a mené à un arrêt définitif du traitement chez 0,9 % des patients (2/217). Une interruption ou une modification de la dose a été observée chez 3,7 % des patients (8/217) et le traitement symptomatique dont les corticostéroïdes a été observé chez 5,1 % des patients (11/217).

### *Élévation de la CPK et rhabdomyolyse*

Une élévation de la CPK et une rhabdomyolyse sont survenues lorsque l'encorafenib était utilisé en association au binimetinib chez les patients atteints de mélanome (voir la rubrique 4.8 du RCP du binimetinib).

### *Insuffisance rénale*

#### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une augmentation de la créatinine sanguine notamment légère et asymptomatique, de grade 1, a été observée chez 6,2 % (17/274) des patients du bras COMBO450. La fréquence d'une hausse de grade 3 ou 4 était de 0,7 % (2/274). Des événements à type de défaillance rénale, dont atteinte rénale aiguë et insuffisance rénale, ont été signalés chez 3,3 % (9/274) des patients traités par l'encorafenib et le binimetinib avec des événements de grade 3 ou 4 chez 2,2 % des patients (6/274). L'insuffisance rénale était, de façon générale, réversible avec une interruption de la dose, une réhydratation et d'autres mesures générales à visée symptomatique.

### *Cancer colorectal*

Une augmentation de la créatinine sanguine a été rapportée chez 2,8 % des patients (6/216) traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab. Tous les événements étaient sans sévérité, à l'exception d'un événement de grade 4. Des événements de type d'insuffisance rénale étaient de grade 3 ou 4 et ont été rapportés comme une atteinte rénale aiguë chez 1,9 % des patients (4/216) et comme une insuffisance rénale chez 0,5 % des patients (1/216).

### *Anomalies biologiques hépatiques*

#### *Mélanome*

L'incidence des anomalies biologiques hépatiques rapportées dans la population COMBO450 est indiquée ci-dessous :

- Augmentation des transaminases. 15,7 % (43/274) tous grades confondus - Grade 3-4 : 5,5 % (15/274)
- Augmentation des GGT : 14,6 % (40/274) tous grades confondus - Grade 3-4 : 8,4 % (23/274)

Dans l'étude CMEK162B2301-Partie 2, dans le bras Combo 300, l'incidence d'anomalies biologiques hépatiques était comme suit :

- Augmentation des transaminases : 13,2 % (34/257) tous grades confondus – Grade 3–4 : 5,4 % (14/257)
- Augmentation des GGT : 14,0 % (36/257) tous grades confondus – Grade 3–4 : 4,7 % (12/257)

### *Cancer colorectal*

L'incidence de l'augmentation des transaminases chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab était de 8,8 % des patients (19/216), avec des événements de grade 3 chez 1,4 % des patients (3/216).

### Affections gastro-intestinales

#### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population Combo 450, une diarrhée a été rapportée chez 38 % des patients (104/274) et était de grade 3/4 chez 3,3 % des patients (9/274). La diarrhée a conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 0,4 % des patients et à une interruption ou une modification de la dose chez 4,4 % des patients.

Une constipation de grade 1 ou 2 est survenue chez 24,1 % des patients (66/274). Une douleur abdominale a été rapportée chez 27,4 % des patients (75/274) et était de grade 3 chez 2,6 % des patients (7/274). Des nausées sont survenues chez 41,6 % des patients (114/274) avec un grade 3 ou 4 observé chez 2,6 % des patients (7/274). Des vomissements sont survenus chez 28,1 % des patients (77/274) avec un grade 3 ou 4 rapporté chez 2,2 % des patients (6/274).

Dans l'étude CMEK162B2301-Part 2, dans le bras Combo 300, la nausée a été observée chez 27,2 % (70/257) des patients et était de grade 3 chez 1,6 % (4/257) des patients. Des vomissements ont été observés chez 15,2 % (39/257) des patients et étaient de grade 3 chez 0,4 % (1/257) des patients. Une diarrhée est survenue chez 28,4 % (73/257) des patients et était de grade 3 chez 1,6 % (4/257) des patients.

### *Cancer colorectal*

Chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, une diarrhée a été rapportée chez 38,4 % des patients (83/216) et était de grade 3 chez 2,8 % des patients (6/216). La diarrhée a conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 0,5 % des patients (1/216) et à une interruption ou une modification de la dose chez 3,7 % des patients (8/216).

Une douleur abdominale a été rapportée chez 36,6 % des patients (79/216) et était de grade 3 chez 5,1 % des patients (11/216). Des nausées sont survenues chez 38 % des patients (82/216) avec un grade 3 observé chez 0,5 % des patients (1/216). Des vomissements sont survenus chez 27,3 % des patients (59/216) avec un grade 3 rapporté chez 1,4 % des patients (3/216). Une constipation de grade 1 ou 2 est survenue chez 18,1 % des patients (39/216).

Les affections gastro-intestinales ont généralement été traitées selon les thérapies usuelles.

### Anémie

#### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population Combo 450, une anémie a été rapportée chez 19,7 % des patients (54/274) ; 4,7 % des patients (13/274) ont présenté des événements de grade 3 ou 4. L'anémie n'a pas entraîné d'arrêt du traitement et a nécessité une interruption ou une modification de dose chez 1,5 % des patients (4/274).

Dans l'étude CMEK162B2301-Partie 2, dans le bras Combo 300, anémie était observée chez 9,7 % (25/257) des patients et était de grade 3-4 chez 2,7 % (7/257) des patients.

### Céphalée

#### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population Combo 450, une céphalée s'est produite chez 21,5 % (59/274) des patients et était de grade 3 chez 1,5 % (4/274) des patients.

Dans l'étude CMEK162B2301-Partie 2, dans le bras Combo 300, une céphalée a été signalée chez 12,1 % (31/257) des patients et était de grade 3 chez 0,4 % (1/257) des patients.

### *Cancer colorectal*

Chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, une céphalée s'est produite chez 20,4 % des patients (44/216) et était de grade 1 ou 2.

### Fatigue

#### *Mélanome*

Dans l'ensemble de la population Combo 450, la fatigue a été rapportée par 43,8 % (120/274) des patients dont 2,9 % (8/274) ont signalé une fatigue de grade 3.

Dans l'étude CMEK162B2301-Partie 2, dans le bras Combo 300, la fatigue a été observée chez 33,5 % (86/257) des patients dont 1,6 % (4/257) a rapporté une fatigue de grade 3-4.

### *Cancer colorectal*

Chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab, la fatigue a été rapportée chez 56,9 % des patients (123/216), dont 7,9 % (17/216) ont signalé une fatigue de grade 3.

### Populations spéciales

#### Personnes âgées

##### *Mélanome*

Parmi les patients traités par COMBO450 (n = 274), 194 patients (70,8 %) étaient âgés de moins de 65 ans, 65 patients (23,7 %) étaient âgés de 65 à 74 ans et 15 patients (5,5 %) étaient âgés de plus de 75 ans. De manière globale, aucune différence quant à la sécurité ou à l'efficacité du produit n'a été mise en évidence entre les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) et les patients plus jeunes.

Les patients âgés  $\geq 65$  ans n'ont pas présenté plus d'effets indésirables que les patients plus jeunes.

##### *Cancer colorectal*

Parmi les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab (n = 216), 134 patients (62 %) étaient âgés de moins de 65 ans, 62 patients (28,7 %) étaient âgés de 65 à 74 ans et 20 patients (9,3 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Les événements indésirables les plus fréquents rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus comparés aux patients âgés de moins de 65 ans comprenaient : vomissements, douleurs aux extrémités et sensations vertigineuses.

Dans les populations atteintes de mélanome et de cancer colorectal, étant donné le très faible nombre de patients traités dans le sous-groupe d'âge 75 ans et plus, les différences d'incidence des événements indésirables entre ce groupe et le groupe de patients âgés de moins de 75 ans n'ont pu être évaluées.

### 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 [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

À des doses d'encorafenib comprises entre 600 et 800 mg une fois par jour, une insuffisance rénale (hypercréatinémie de grade 3) a été observée chez 3 patients sur 14. La dose la plus élevée a été administrée à la suite d'une erreur de dose chez un patient ayant reçu l'encorafenib à une dose de 600 mg deux fois par jour pendant 1 jour (dose totale de 1 200 mg). Les effets indésirables rapportés par ce patient étaient de grade 1 à type de nausées, vomissements et vision trouble tous résolutive par la suite.

### Conduite à tenir

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage.

Compte tenu de la liaison modérée de l'encorafenib aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse serait probablement inefficace dans le traitement d'un surdosage par l'encorafenib. Il n'y a pas d'antidote connu contre l'encorafenib. En cas de surdosage, l'encorafenib doit être interrompu et la fonction rénale doit être surveillée ainsi que la survenue des effets indésirables. Un traitement symptomatique et des soins d'appoint doivent être instaurés si besoin.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC : L01EC03

#### Mécanisme d'action

L'encorafenib est une petite molécule inhibitrice ATP-compétitive, puissante et hautement sélective de la kinase de RAF. La concentration inhibitrice 50 % (CI<sub>50</sub>) de l'encorafenib par rapport aux enzymes BRAF V600E, BRAF et CRAF était, respectivement de 0,35, 0,47 et 0,30 nM. La demi-vie de dissociation de l'encorafenib était > 30 heures et s'est traduite par une inhibition prolongée de pERK. L'encorafenib inhibe la voie RAF/MEK/ERK dans les cellules tumorales exprimant différentes formes mutées de la kinase BRAF (V600E, D et K). Plus précisément, l'encorafenib inhibe la prolifération cellulaire *in vitro* et *in vivo* des mélanomes exprimant les mutations BRAF V600E, D et K et des cancers colorectaux exprimant la mutation BRAF V600E. L'encorafenib n'inhibe pas la signalisation RAF/MEK/ERK dans les cellules présentant un BRAF de type sauvage.

#### *Association avec le binimetinib*

L'association de l'encorafenib et du binimetinib (inhibiteur MEK, voir section 5.1 du binimetinib SmPC) inhibe la voie MAPK et se traduit par une activité anti-tumorale accrue.

En outre, l'association de l'encorafenib et du binimetinib a permis de prévenir l'émergence d'une résistance dans les xénogreffes de mélanomes humains porteurs de la mutation BRAF V600E *in vivo*.

#### *Association avec le cetuximab*

L'un des principaux mécanismes de résistance du CCR exprimant la mutation BRAF aux inhibiteurs du gène RAF a été identifié comme la réactivation du récepteur EGFR avec contournement de la transduction du signal via la mutation BRAF. Une amélioration de l'efficacité antitumorale a été démontrée avec les associations d'un inhibiteur de BRAF, par exemple l'encorafenib, et d'agents ciblant le récepteur EGFR, par exemple le cetuximab, dans des modèles non cliniques.

#### Efficacité et sécurité clinique

##### *Mélanome non résecable ou métastatique exprimant une mutation BRAF V600*

La sécurité et l'efficacité de l'encorafenib associé au binimetinib ont été évaluées dans un essai de phase III randomisée (1:1:1) en deux parties, multicentrique, ouvert et contrôlé par un traitement actif, chez des patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600 E ou K (étude CMEK162B2301), mis en évidence à l'aide d'un test de détection des mutations de BRAF. Les patients présentaient un mélanome primitif histologiquement confirmé cutané ou inconnu, mais ceux qui étaient atteints d'un mélanome choroidien ou muqueux ont été exclus. Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement adjuvant préalable et une ligne préalable d'immunothérapie pour une maladie localement avancée inopérable ou métastatique. Un traitement préalable par des inhibiteurs de BRAF/MEK n'était pas autorisé.

##### Étude - CMEK162B2301, partie 1

Dans la partie 1, les patients de l'étude ont été randomisés pour recevoir l'encorafenib 450 mg par voie orale une fois par jour et le binimetinib 45 mg par voie orale deux fois par jour (COMBO450, n = 192), l'encorafenib 300 mg par voie orale une fois par jour (Enco 300, n = 194) ou le vemurafenib 960 mg par voie orale deux fois par jour (ci-après dénommé Vem, n = 191). Le traitement a été

poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée selon les stades (IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b, contre IVM1c) de la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 contre 1) et selon qu'une immunothérapie préalable a été reçue ou non pour la maladie inopérable ou métastatique.

Le critère d'évaluation principal en termes d'efficacité était la survie sans progression (SSP) du bras COMBO450 comparé au vemurafenib comme l'a évalué un comité indépendant de revue centralisée (BIRC, Blinded Independent Review Committee). La survie sans progression évaluée par les investigateurs (évaluation des investigateurs) était une analyse complémentaire de l'analyse du critère principal. Un critère d'évaluation secondaire supplémentaire comprenait la survie sans progression de COMBO450 comparée à Enco 300. D'autres comparaisons secondaires de l'efficacité entre COMBO450 et soit le vemurafenib, soit l'Enco 300 comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (ORR), la durée de la réponse (DR) et le taux de contrôle de la maladie (TCM) comme évalués par le BIRC et par l'évaluation des investigateurs.

L'âge médian des patients était de 56 ans (de 20 à 89 ans), 58 % étaient des hommes, 90 % de type caucasien et 72 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'inclusion. La plupart des patients étaient atteints d'une maladie métastatique (95 %) et étaient de Stade IVM1c (64 %) ; 27 % des patients présentaient à l'inclusion un taux élevé de lactate déshydrogénase sérique (LDH) et 45 % des patients avaient au moins 3 organes présentant des lésions tumorales à l'inclusion et 3,5 % avaient des métastases cérébrales. 27 patients (5 %) avaient préalablement reçu des inhibiteurs de « points de contrôle » (anti-PD1/PDL1 ou ipilimumab [anti-CTL-A4]) (8 patients dans le bras COMBO450 (4 %) ; 7 patients dans le bras vemurafenib (4 %) ; 12 patients dans le bras Enco 300 (6 %)) dont 22 patients dans un cadre métastatique (6 patients dans le bras COMBO450, 5 patients dans le bras vemurafenib, 11 patients dans le bras Enco 300) et 5 patients dans le cadre d'un traitement adjuvant (2 patients dans le bras COMBO450, 2 patients dans le bras vemurafenib, 1 patient dans le bras Enco 300).

La durée médiane d'exposition était de 11,7 mois chez les patients traités par COMBO450, de 7,1 mois chez les patients traités par Enco 300 et de 6,2 mois chez les patients traités par vemurafenib. La dose-intensité relative (RDI) médiane pour COMBO450 était de 100 % pour l'encorafenib et de 99,6 % pour le binimetinib ; la RDI médiane pour Enco 300 était de 86,2 % et de 94,5 % pour le vemurafenib.

La 1<sup>re</sup> partie de l'étude CMEK162B2301 a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression chez les patients traités par COMBO450 par rapport à ceux traités par vemurafenib. Le tableau 6 et la figure 1 résument la survie sans progression et les autres résultats d'efficacité basés sur la revue faite en aveugle par un comité indépendant de radiologues.

Les résultats d'efficacité basés sur l'évaluation de l'investigateur étaient similaires à l'évaluation centrale indépendante. Des analyses de sous-groupes en dehors de toute stratification ont démontré des estimations ponctuelles en faveur de Combo 450, dont le LDH à l'inclusion, le statut de la performance ECOG et la phase AJCC.

**Tableau 6 : Étude CMEK162B2301, partie 1 : résultats de la survie sans progression et de la réponse globale confirmée (examen central indépendant,)**

	<b>Encorafenib + binimetini b N = 192 (COMBO450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
<b>Analyse du 19 mai 2016</b>			
<b>Analyse primaire</b>			
Nombre d'événements (progression de la maladie) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)

	<b>Encorafenib + binimetini b N = 192 (COMBO450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
Médiane, en mois (IC à 95 %)	14,9 (11,0 ; 18,5)	9,6 (7,5 ; 14,8)	7,3 (5,6 ; 8,2)
Hazard Ratio (HR) <sup>a</sup> (IC à 95 %) (par rapport à Vem) Valeur p (test Mantel-Haenzel stratifié) <sup>b</sup>	0,54 (0,41 ; 0,71)  < 0,001		
Hazard Ratio <sup>a</sup> (IC à 95 %) (par rapport à Vem) Valeur nominale de p		0,68 (0,52 ; 0,90) 0,007	
Hazard Ratio <sup>a</sup> (IC à 95 %) (par rapport à Enco 300) Valeur p (test Mantel-Haenzel stratifié) <sup>b</sup>	0,75 (0,56 ; 1,00)  0,051		
<b>Réponses globales confirmées</b>			
Taux de réponse globale, n (%) (IC à 95 %)	121 (63,0) (55,8 ; 69,9)	98 (50,5) (43,3 ; 57,8)	77 (40,3) (33,3 ; 47,6)
Réponse complète, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
Réponse partielle, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
Maladie stable, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
Taux de contrôle de la maladie, n (%) (IC à 95 %)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1 ; 88,9)	156 (81,7) (75,4 ; 86,9)
<b>Durée de réponse</b>			
Médiane, en mois (IC à 95 %)	16,6 (12,2 ; 20,4)	14,9 (11,1 à Non estimable)	12,3 (6,9 ; 16,9)
<b>Analyse actualisée, analyse du 7 novembre 2017</b>			
<b>PFS</b>			
Nombre d'événements (maladie progressive) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Médiane, en mois (95% CI)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs Vem) Valeur-p nominale	0,51 (0,39, 0,67) <0,001		
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs Vem) Valeur-p nominale		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs Enco 300) Valeur-p nominale	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

IC = Intervalle de confiance ; Taux de contrôle de la maladie (Réponse Complète + Réponse Partielle + Maladie stable + Non-Réponse Complète/Non-Progression de la maladie; Non-Réponse complète/Non-Progression de la maladie s'applique uniquement aux patients sans lésion cible qui n'ont pas atteint la Réponse Complète ou n'ont pas une Progression de la maladie); HR = rapport des risques instantanés (Hazard Ratio)

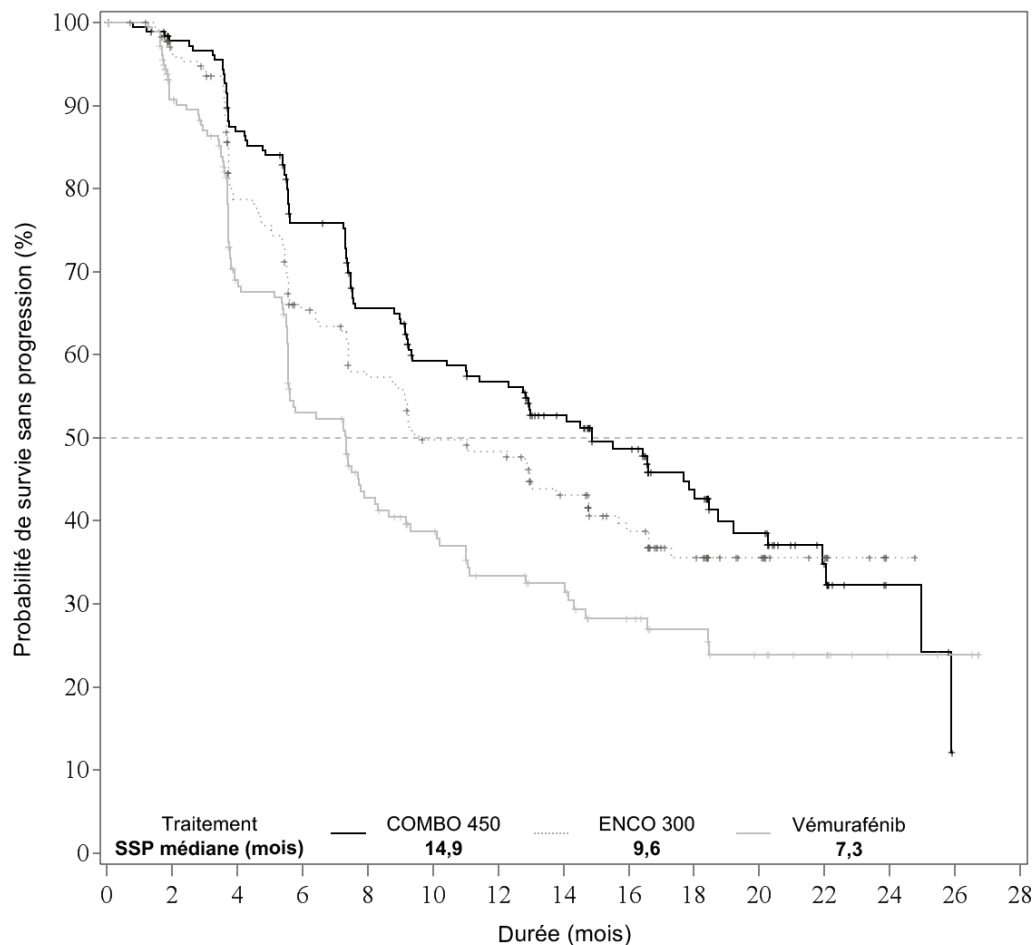
Vem = vemurafenib.

<sup>a</sup> Rapport des risques instantanés selon un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

<sup>b</sup> Valeur p du test Mantel-Haenzel (test bilatéral)



**Figure 1** Étude CMEK162B2301, partie 1 : courbes de Kaplan-Meier d'analyse de la survie sans progression évaluée par le comité indépendant de revue centralisée (analyse du 19 mai 2016)



**Patients à risque**

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vémurafénib	181	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

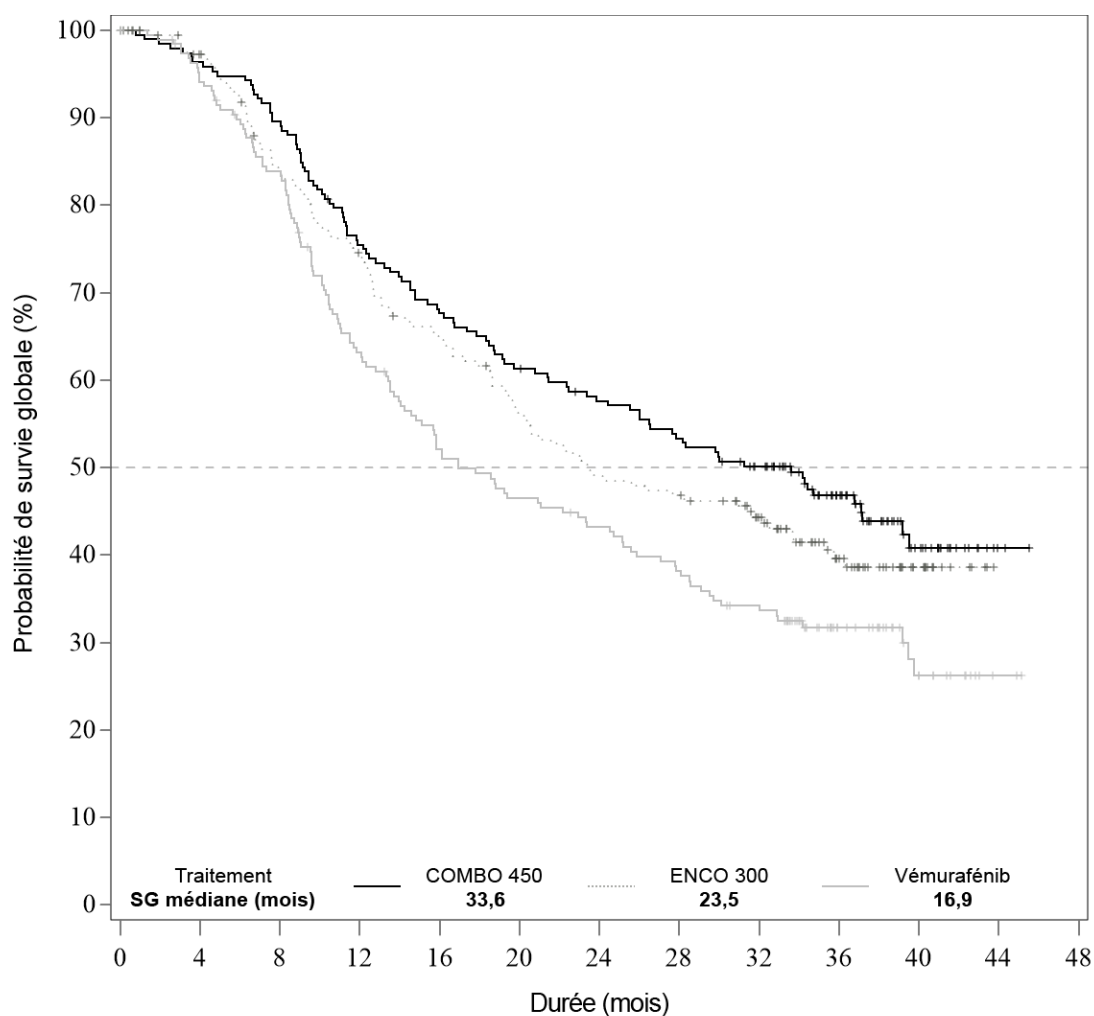
Une analyse intermédiaire de la survie globale (SG) de l'étude CMEK162B2301 Partie 1 (analyse du 7 novembre 2017) a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale pour le COMBO450 par rapport au vemurafenib (voir Tableau 7 et Figure 2).

Une proportion similaire de patients dans chaque bras de traitement a reçu un traitement après progression avec des inhibiteurs de « points de contrôle », principalement le pembrolizumab, le nivolumab et l'ipilimumab (34,4 % du bras COMBO450, 36,1 % du bras encorafenib, 39,8 % du bras vemurafenib).

**Tableau 7 : Étude CMEK162B2301, Partie 1 : Résultats intermédiaires de la survie globale (analyse du 7 novembre 2017)**

	<b>Encorafenib + binimetinib N=192 (COMBO450)</b>	<b>Encorafenib N=194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N=191 (Vem)</b>
<b>Survie globale</b>			
Nombre d'événements (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Survie à 12 mois (95% CI)	75,5 % (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Survie à 24 mois (95% CI)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
Hazard Ratio (IC à 95 %) (par rapport à Vem)	0,61 (0,47, 0,79)		
Valeur p (test Mantel-Haenzel stratifié)	<0,0001		
Hazard Ratio (IC à 95 %) (par rapport au Enco 300)	0,81 (0,61,1,06)		
Valeur p (test Mantel-Haenzel stratifié)	0,061		

**Figure 2 Étude CMEK162B2301, Partie 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale intermédiaire (analyse du 7 novembre 2017)**



**Patients à risque**

COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vémurafénib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

**Qualité de vie (QdV) (analyse du 19 mai 2016)**

Le score FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), le questionnaire de qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30) et le questionnaire EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level) ont été utilisés pour explorer les mesures rapportées par les patients, concernant la qualité de vie liée à la santé, les critères fonctionnels, les symptômes liés au mélanome et les événements indésirables liés au traitement. Une détérioration définitive de 10 % des scores FACT-M et l'EORTC QLQ-C30 a été considérablement retardée chez les patients traités par COMBO450 par rapport aux autres traitements. Le temps médian jusqu'à détérioration définitive de 10 % du score FACT-M n'a pas été atteint dans le bras COMBO450 et était de 22,1 mois (IC à 95 % 15,2 ; non estimable) dans le bras vemurafenib avec un Hazard Ratio pour la différence de 0,46 (IC à 95 % 0,29 à 0,72). Une analyse du délai jusqu'à une détérioration définitive de 10 % dans le score EORTC QLQ-C30 a donné des résultats semblables.

Les patients recevant COMBO450 n'ont signalé à toutes les visites aucun changement ou une légère amélioration du changement moyen par rapport à l'indice EQ-5D-5L à l'inclusion, alors que les patients recevant le vemurafenib ou l'encorafenib ont signalé des diminutions à toutes les visites (avec des différences significatives sur le plan statistique). Une évaluation du changement de note au fil du temps a donné la même tendance pour l'EORTC QLQ-C30 et à toutes les visites pour FACT-M.

### Étude CMEK162B2301, partie 2

La partie 2 de l'étude CMEK162B2301 était conçue pour évaluer la contribution du binimetinib dans l'association de l'encorafenib au binimetinib.

La survie sans progression de l'encorafenib à 300 mg administré par voie orale une fois par jour en association au binimetinib à 45 mg administré par voie orale deux fois par jour (COMBO300, n = 258) a été comparée à la survie sans progression Enco 300, (n = 280, dont 194 patients de la Partie 1 et 86 patients de la Partie 2). Le recrutement dans la partie 2 a commencé après la randomisation de tous les patients de la partie 1.

Les données préliminaires de la partie 2 à la date d'analyse du 9 novembre 2016 ont démontré la contribution du binimetinib avec une amélioration de la survie sans progression médiane estimée de 12,9 mois (IC à 95 % : 10,1 à 14,0) pour Combo 300 comparée aux 9,2 mois (IC à 95 % : 7,4 à 11,0) pour Enco 300 selon le comité indépendant de revue centralisée (BIRC). Des résultats similaires ont été observés lors de l'évaluation par les investigateurs. Le taux de réponse objective (ORR) confirmé par le BIRC était de 65,9 % (IC à 95 % : 59,8 à 71,7) pour le bras COMBO300 et de 50,4 % (IC à 95 % : 44,3 à 56,4) pour le bras Enco 300 (Parties 1 et 2). La durée de réponse médiane pour les réponses confirmées par le BIRC était de 12,7 mois [IC à 95 % : 9,3 à 15,1] pour le bras COMBO300 et de 12,9 mois [IC à 95 % : 8,9 à 15,5] pour le bras Enco 300. La durée médiane du traitement était plus longue pour COMBO300 que pour Enco 300 (52,1 semaines vs 31,5 semaines).

### Électrophysiologie cardiaque

Dans l'analyse de tolérance des études regroupées, l'incidence d'un nouvel allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms était de 0,7 % (2/268) dans le groupe encorafenib 450 mg plus binimetinib et de 2,5 % (5/203) dans le groupe encorafenib en monothérapie. Un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms comparé aux valeurs avant traitement a été observé chez 4,9 % des patients (13/268) dans le groupe encorafenib plus binimetinib et chez 3,4 % des patients (7/204) dans le groupe encorafenib en monothérapie (voir rubriques 4.2 et 4.4)

### Cancer colorectal métastatique exprimant la mutation BRAF V600E – Étude ARRAY-818-302

L'encorafenib en association au cetuximab a été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, ouverte et contrôlée par traitement actif (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Les patients admissibles dans l'étude devaient être atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant la mutation BRAF V600E qui avait progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs. Les patients recrutés pouvaient recevoir du cetuximab selon le statut mutationnel RAS de leur tumeur conformément à la notice approuvée localement. Les patients ne devaient pas avoir été déjà traités par des inhibiteurs RAF, des inhibiteurs MEK ou des inhibiteurs EGFR. La randomisation a été stratifiée selon l'indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), l'utilisation antérieure d'irinotécan et la source de cetuximab.

Au total 665 patients ont été randomisés (selon un rapport 1:1:1) pour recevoir l'encorafenib 300 mg administré par voie orale une fois par jour en association au cetuximab dosé selon son RCP approuvé (n = 220), ou l'encorafenib 300 mg administré par voie orale une fois par jour en association au binimetinib 45 mg administré par voie orale deux fois par jour et au cetuximab dosé selon son RCP approuvé (n = 224) ou un traitement de contrôle (irinotécan en association au cetuximab ou irinotécan/5-fluorouracil/acide folinique (FOLFIRI) en association au cetuximab, n = 221). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Les critères d'évaluation en termes d'efficacité étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse globale (TRG), tels qu'évalués par un comité indépendant de revue centralisée en aveugle (BIRC), comparant l'encorafenib 300 mg en association au cetuximab par rapport au traitement contrôle. Les autres mesures de l'efficacité sont résumées dans le Tableau 8 ci-dessous.

L'âge médian des patients était de 61 ans (de 26 à 91), 47 % étaient des hommes et 83 % étaient de race blanche. 51 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'inclusion et 51 % avaient préalablement reçu de l'irinotécan. 46,8 % des patients avaient au moins 3 organes présentant des lésions tumorales à l'inclusion.

La durée médiane d'exposition était de 3,2 mois chez les patients recevant l'encorafenib 300 mg en association au cetuximab et de 1,4 mois chez les patients traités par irinotécan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab (bras contrôle). Chez les patients traités par l'association d'encorafenib 300 mg et de cetuximab, la dose-intensité relative (RDI) médiane était de 98 % pour l'encorafenib et de 93,5% pour le cetuximab. Dans le bras contrôle, la RDI médiane était de 85,4 % pour le cetuximab, de 75,7 % pour l'irinotécan, et dans le sous-groupe de patients ayant reçu de l'acide folinique et du 5-fluorouracil, la RDI médiane était de 75,2 % et 75 %, respectivement.

Une amélioration statistiquement significative de la SG, du TRG et de la SSP a été démontrée avec l'encorafenib 300 mg en association au cetuximab par rapport au traitement contrôle. Les résultats de l'efficacité sont résumés dans le Tableau 8 et les Figures 3 et 4.

Les résultats d'efficacité basés sur l'évaluation de l'investigateur étaient concordants avec l'évaluation centrale indépendante.

**Tableau 8 : Étude ARRAY-818-302 : Résultats d'efficacité**

	<b>Encorafenib en association au cetuximab</b>	<b>Irinotécan en association au cetuximab ou FOLFIRI en association au cetuximab (Contrôle)</b>
<b>Analyse du 11 février 2019 (analyse primaire)</b>		
<b>SG</b>		
Nombre de patients <sup>a</sup>	220	221
Nombre d'événements (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	8,4 (7,5 – 11,0)	5,4 (4,8 ; 6,6)
HR (IC à 95 %) <sup>b,c</sup> (vs Contrôle) Valeur p <sup>b,c</sup>	0,60 (0,41–0,88) 0,0002	
Durée médiane du suivi, en mois (IC à 95 %)	7,6 (6,4 ; 9,20)	7,2 (6,1 ; 8,1)
<b>TRG (selon le BIRC)</b>		
Nombre de patients <sup>c</sup>	113	107
TRG n (%) (IC à 95 %) <sup>f</sup>	23 (20,4) (13,4 ; 29,0)	2 (1,9) (0,2 ; 6,6)
Valeur p <sup>b,d,g</sup>	< 0,0001	
RC, n (%)	6 (5,3)	0
RP, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
MS, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
TCM, n (%) (IC à 95 %) <sup>f</sup>	84 (74,3) (65,3 ; 82,1)	33 (30,8) (22,3 ; 40,5)
<b>SSP (selon le BIRC)</b>		
Nombre de patients <sup>a</sup>	220	221
Nombre d'événements (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	4,2 (3,7 ; 5,4)	1,5 (1,5 ; 1,7)
HR (IC à 95 %) <sup>b,c</sup> Valeur p <sup>b,d</sup>	0,40 (0,30 ; 0,55) < 0,0001	

	<b>Encorafenib en association au cetuximab</b>	<b>Irinotécan en association au cetuximab ou FOLFIRI en association au cetuximab (Contrôle)</b>
<b>Analyse actualisée, analyse du 15 août 2019</b>		
<b>SG</b>		
Nombre de patients <sup>a</sup>	220	221
Nombre d'événements (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	9,3 (8,0 ; 11,3)	5,9 (5,1 ; 7,1)
HR (IC à 95 %) <sup>b</sup> (vs Contrôle) Valeur p <sup>b,d,h</sup>	0,61 (0,48 ; 0,77) < 0,0001	
Durée médiane du suivi, en mois (IC à 95 %)	12,3 (11,1 ; 14,1)	12,9 (10,9 ; 14,6)
<b>TRG (selon le BIRC)</b>		
Nombre de patients <sup>a</sup>	220	221
TRG n (%) (IC à 95 %) <sup>f</sup>	43 (19,5) (14,5 ; 25,4)	4 (1,8) (0,5 ; 4,6)
Valeur p <sup>b,d,g,h</sup>	< 0,0001	
RC, n (%)	7 (3,2)	0
RP, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
MS, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
TCM, n (%) (IC à 95 %) <sup>f</sup>	167 (75,9) (69,7 ; 81,4)	69 (31,2) (25,2 ; 37,8)
<b>SSP (selon le BIRC)</b>		
Nombre de patients <sup>a</sup>	220	221
Nombre d'événements (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	4,3 (4,1 ; 5,5)	1,5 (1,5 ; 1,9)
HR (IC à 95 %) <sup>b</sup> Valeur p <sup>b,d,h</sup>	0,44 (0,35 ; 0,55) < 0,0001	

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; HR = Hazard ratio (rapport des risques instantanés) ; TRG = taux de réponse globale ; SG = survie globale ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ; TCM : taux de contrôle de la maladie (Réponse Complète + Réponse Partielle + Maladie stable + Non-Réponse Complète/Non-Progression de la maladie ; Non-Réponse complète/Non-Progression de la maladie s'applique uniquement aux patients avec maladie non mesurable qui n'ont pas atteint la Réponse Complète ou n'ont pas une Progression de la maladie)

<sup>a</sup> Phase III randomisée, set d'analyse complète

<sup>b</sup> Stratifié par IP ECOG, source du cetuximab et utilisation préalable d'irinotécan au moment de la randomisation

<sup>c</sup> IC répété dérivé des bornes de Lan DeMets O'Brien-Fleming associées à la fraction d'information observée à l'analyse intermédiaire

<sup>d</sup> Unilatéral

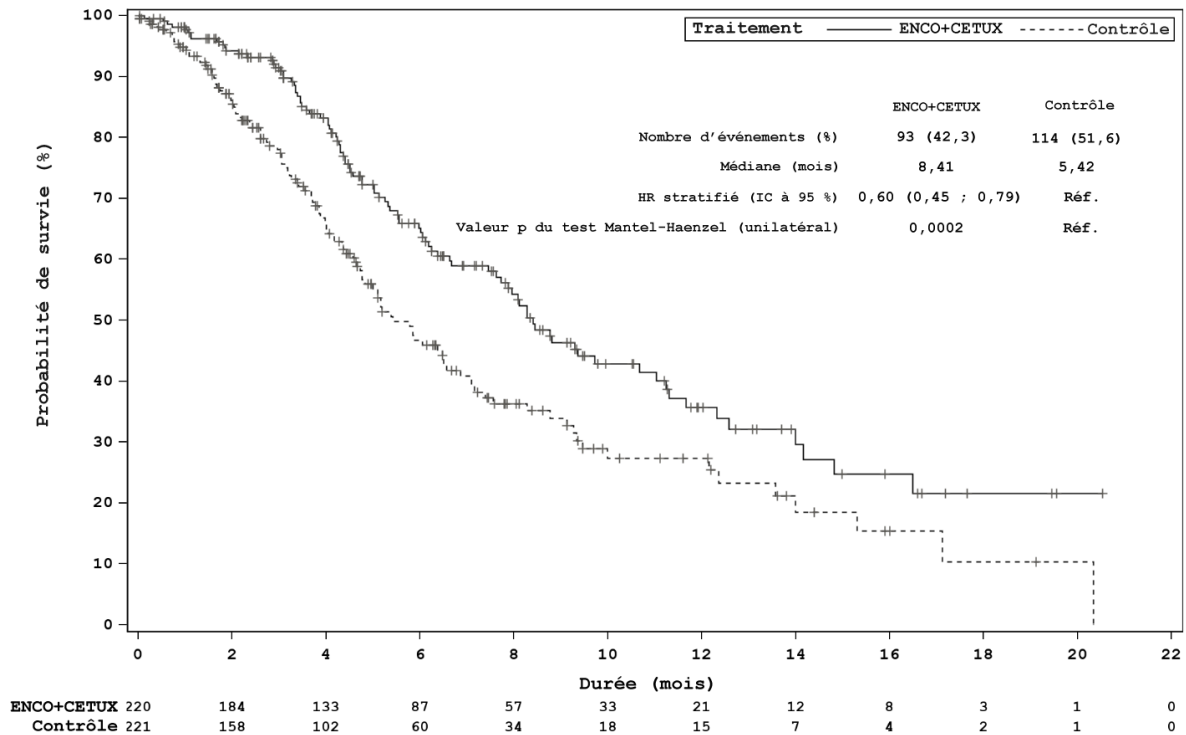
<sup>e</sup> Parmi les 331 premiers patients randomisés

<sup>f</sup> Méthode de Clopper-Pearson

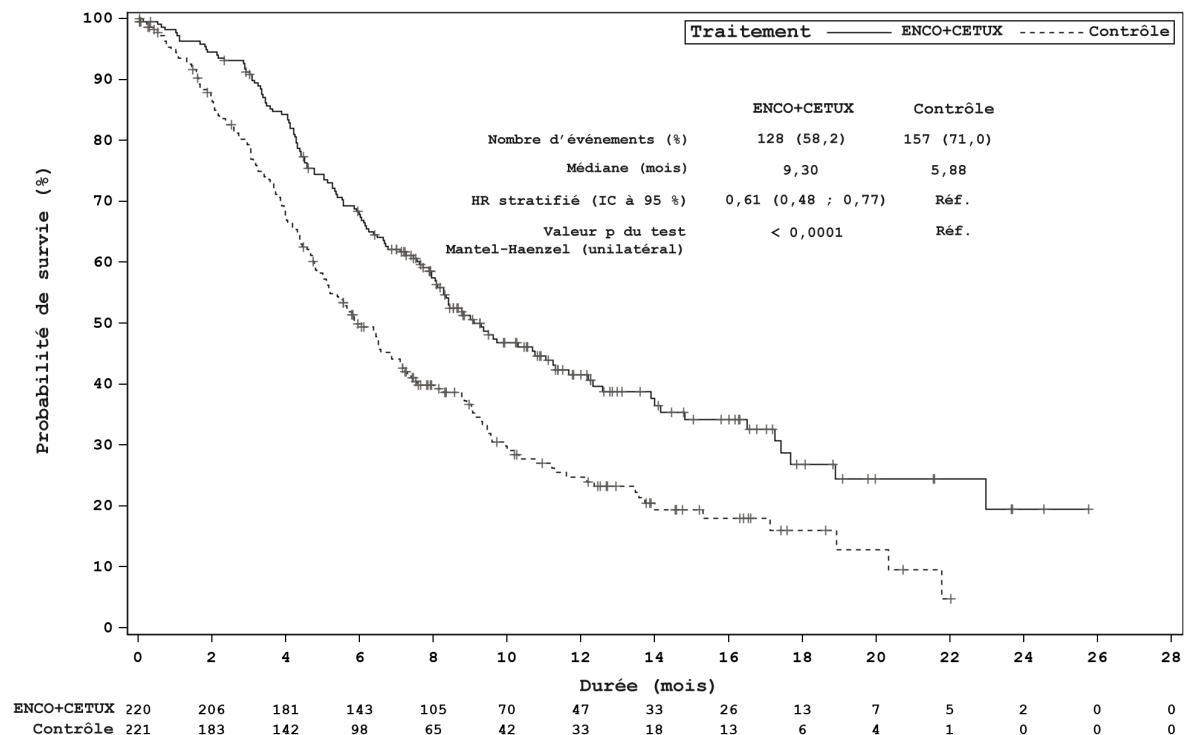
<sup>g</sup> Test Cochran Mantel-Haenszel

<sup>h</sup> Valeur nominale de p

**Figure 3 : Étude ARRAY-818-302 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (analyse du 11 février 2019)**



**Figure 4 : Étude ARRAY-818-302 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (analyse du 15 août 2019)**



*Électrophysiologie cardiaque*

Dans l'analyse de tolérance de l'étude en phase 3 (ARRAY-818-302) dans l'indication CCR, l'incidence d'un nouvel allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms était de 3,2 % (7/216). Un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms comparé aux valeurs avant traitement a été observé chez 8,8 % des patients (19/216) dans le groupe encorafenib + cetuximab (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'encorafenib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le mélanome (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de l'encorafenib a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients présentant des tumeurs solides, y compris des mélanomes cutanés avancés et inopérables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF-V600E ou K, et chez des patients adultes atteints de cancers colorectaux métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600E. La pharmacocinétique de l'encorafenib s'est révélée approximativement linéaire par rapport à la dose après des doses uniques et multiples. Après une dose quotidienne unique répétée, l'état d'équilibre a été atteint dans un délai de 15 jours. Le facteur d'accumulation d'environ 0,5 est probablement dû à l'auto-induction du CYP3A4. La variabilité interindividuelle (CV en %) de l'ASC est comprise entre 12,3 % et 68,9 %.

### Absorption

Après l'administration orale, l'encorafenib est rapidement absorbé avec un  $T_{max}$  médian de 1,5 à 2 heures. Après une dose orale unique de 100 mg [ $^{14}C$ ] d'encorafenib chez des sujets sains, au moins 86 % de la dose d'encorafenib ont été absorbés. L'administration d'une dose unique de 100 mg d'encorafenib avec un repas riche en matières grasses et en calories a fait baisser la  $C_{max}$  de 36 %, alors que l'ASC n'a pas changé. Une étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des sujets sains a indiqué que l'ampleur de l'exposition à l'encorafenib n'était pas altérée en présence d'un agent modifiant le pH gastrique (rabéprazole).

### Distribution

L'encorafenib est modérément lié (86,1 %) aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*. Après une dose orale unique de 100 mg [ $^{14}C$ ] d'encorafenib chez des sujets sains, le rapport de concentration sang-plasma moyen (ET) est de 0,58 (0,02) et le volume apparent de distribution ( $V_z/F$ ) moyen (CV en %) de l'encorafenib est de 226 l (32,7 %).

### Biotransformation

Après une dose orale unique de 100 mg [ $^{14}C$ ] d'encorafenib chez des sujets sains, le métabolisme s'est révélé la principale voie de la clairance pour l'encorafenib (environ 88 % de la dose radioactive récupérée). La principale réaction de biotransformation de l'encorafenib était la N-désalkylation. D'autres voies métaboliques majeures ont impliqué l'hydroxylation, l'hydrolyse de carbamates, la glycurono-conjugaison indirecte et la formation de conjugués au glucose.

### Élimination

Après une dose orale unique de 100 mg [ $^{14}C$ ] d'encorafenib chez des sujets sains, la radioactivité a été éliminée équitablement à la fois dans les selles et dans l'urine (moyenne de 47,2 %). Dans l'urine, 1,8 % de la radioactivité a été excrétée sous forme d'encorafenib. La clairance apparente (CL/F) moyenne (CV en %) d'encorafenib était de 27,9 l/h (9,15 %). La demi-vie terminale ( $T_{1/2}$ ) d'encorafenib médiane (min-max) était de 6,32 h (3,74 à 8,09 h).



## Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse n'a été mise en évidence entre l'encorafenib et le cetuximab.

### *Effet des enzymes CYP sur l'encorafenib*

L'encorafenib est métabolisé par CYP3A4, CYP2C19 et CYP2D6. *In vitro*, il était attendu que CYP3A4 soit la principale enzyme contribuant à la clairance oxydative totale de l'encorafenib dans les microsomes hépatiques humains (~83,3 %), suivie par CYP2C19 et CYP2D6 (respectivement, ~16,0 % et 0,71 %).

L'effet de la co-administration d'un inducteur puissant du CYP3A4 sur l'exposition à l'encorafenib n'a pas été étudiée dans le cadre d'un essai dédié. L'administration de doses répétées d'encorafenib 450 mg une fois par jour et de binimetinib 45 mg deux fois par jour chez des patients atteints de mélanome traités par le modafinil, un inducteur modéré du CYP3A4, a diminué l'ASC à l'état d'équilibre de l'encorafenib de 24 % et la C<sub>max</sub> de 20 %, par rapport à l'encorafenib seul.

### *Effet de l'encorafenib sur les substrats de CYP*

Des expériences *in vitro* démontrent que l'encorafenib est un inhibiteur réversible relativement puissant des UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 et CYP3A4/5, ainsi qu'un inhibiteur temps-dépendant des CYP3A4. L'encorafenib a activé les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 dans les cultures primaires d'hépatocytes humains.

L'administration de doses répétées d'encorafenib 450 mg une fois par jour et de binimetinib 45 mg deux fois par jour chez des patients atteints de mélanome avec une dose unique d'un cocktail de substrats sondes des CYP a réduit l'ASC du midazolam 2 mg (substrat du CYP3A4) de 82 % et la C<sub>max</sub> de 74 %. Cela a diminué l'ASC d'oméprazole 20 mg (substrat du CYP2C19) de 17 % et n'a pas modifié la C<sub>max</sub> et a augmenté l'ASC de la caféine 50 mg (substrat du CYP1A2) de 27 % et la C<sub>max</sub> de 13 %. Cela a diminué de 28 % le rapport entre les concentrations du métabolite du losartan E3174 et celles du losartan (substrat du CYP2C9) dans l'urine et n'a pas modifié le rapport entre les concentrations du métabolite du dextrométhorphan (dextrométhorphan) et celles du dextrométhorphan (substrat du CYP2D6) dans l'urine. Ces résultats indiquent une forte induction du CYP3A4, une légère inhibition du CYP1A2 et aucun impact sur la pharmacocinétique des substrats du CYP2C19. À partir des données urinaires, le pouvoir inhibiteur du CYP2C9 et du CYP2D6 ne peut être définitivement conclu. Aucune donnée n'est disponible pour les métaboliseurs lents du CYP2D6.

Une dose unique d'encorafenib 450 mg et de binimetinib 45 mg a réduit l'ASC et la C<sub>max</sub> du bupropion 75 mg (substrat du CYP2B6) de ≤ 25 %. L'administration répétée d'encorafenib 450 mg par jour et de binimetinib 45 mg deux fois par jour a réduit l'ASC et la C<sub>max</sub> du bupropion de ≤ 26 % et a augmenté l'ASC du métabolite actif hydroxybupropion de 49 %, indiquant une légère induction.

Concernant l'administration concomitante avec les substrats de UGT1A1 qui subissent une extraction intestinale, une interaction mineure à modérée est attendue. Même si le binimetinib est un substrat de l'UGT1A1, il ne subit pas d'extraction intestinale et, par conséquent, aucune interaction médicamenteuse avec l'encorafenib n'est attendue. En outre, aucune différence au niveau de l'exposition n'a été observée du point de vue clinique lors de l'administration concomitante de binimetinib et d'encorafenib.

### *Effet des transporteurs sur l'encorafenib*

On a découvert que l'encorafenib était un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), un transporteur membranaire. Il est peu probable que l'inhibition de la P-gp engendre une augmentation importante d'un point de vue clinique des concentrations d'encorafenib puisque l'encorafenib présente une perméabilité intrinsèque élevée. Des études *in vitro* sur l'implication de plusieurs familles de transporteurs qui contribuent à l'absorption (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 and OATP1B1) ont été réalisées à l'aide d'inhibiteurs des transporteurs concernés. Les données indiquent que les transporteurs hépatiques contribuant à l'absorption ne sont pas impliqués dans la distribution de l'encorafenib dans les cultures primaires d'hépatocytes humains.

### *Effet de l'encorafenib sur les transporteurs*

L'administration répétée d'encorafenib à 450 mg une fois par jour et de binimetinib à 45 mg deux fois par jour avec une dose unique de rosuvastatine (un substrat d'OATP1B1, OATP1B3 et BCRP) a

augmenté la C<sub>max</sub> de la rosuvastatine de 2,7 fois et l'ASC de 1,6 fois, indiquant une légère inhibition des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 et/ou BCRP.

*In vitro*, l'encorafenib a inhibé le transporteur hépatique OCT1, mais il est peu probable qu'il soit un inhibiteur cliniquement efficace. Selon des études réalisées *in vitro*, il est possible que l'encorafenib inhibe les transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3 à des concentrations cliniques. De plus, il se peut que l'encorafenib inhibe P-gp dans les intestins aux concentrations cliniques attendues.

### Populations spéciales

#### *Âge*

Selon une analyse pharmacocinétique de population, il s'est avéré que l'âge était une covariable significative sur le volume de distribution de l'encorafenib, mais avec une grande variabilité. Étant donné la faible amplitude de ces changements et la grande variabilité, ces résultats ne sont probablement pas significatifs du point de vue clinique et aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

#### *Sexe*

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'apparaît pas comme étant une covariable importante sur la clairance ou le volume de distribution. Par conséquent, aucun changement majeur au niveau de l'exposition à l'encorafenib n'est attendu en fonction du sexe.

#### *Poids corporel*

Selon une analyse pharmacocinétique de population, il s'avère que le poids corporel est une covariable importante sur la clairance et le volume de distribution. Cependant, étant donné la faible amplitude du changement au niveau de la clairance et la grande variabilité du volume de distribution prédit dans le modèle, il est peu probable que le poids ait une influence considérable du point de vue clinique sur l'exposition de l'encorafenib.

#### *Race*

Il n'existe pas de différences cliniquement pertinentes de pharmacocinétique de l'encorafenib entre les patients asiatiques et les patients non asiatiques. Les données ne sont pas suffisantes pour évaluer les différences éventuelles au niveau de l'exposition de l'encorafenib dans d'autres races ou origines ethniques.

#### *Insuffisance hépatique*

Les résultats provenant d'un essai clinique spécifique indiquent des expositions totales de l'encorafenib 25 % plus élevées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) comparés aux sujets dont la fonction hépatique est normale. Ceci se traduit par une augmentation de 55 % de l'exposition à l'encorafenib libre.

La pharmacocinétique de l'encorafenib n'a pas été évaluée sur le plan clinique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à sévère (classe C de Child-Pugh). Comme l'encorafenib est principalement métabolisé et éliminé par le foie, selon le modèle pharmacocinétique physiologique, les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère peuvent être confrontés à des augmentations plus importantes de l'exposition que les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. Il n'est pas possible de recommander une dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

L'élimination rénale de l'encorafenib est minime. Aucune étude clinique officielle n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'encorafenib.

Dans une analyse pharmacocinétique de population, aucune tendance évidente au niveau de la CL/F de l'encorafenib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale minimale (eDFGe de 60 à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) comparés aux sujets dont la fonction rénale est normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Une légère baisse de la CL/F (≤ 5 %) a été prédite chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée, ce qui n'est probablement pas significatif du point de vue clinique. La pharmacocinétique de l'encorafenib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études sur de toxicité chez le rat d'une durée de 4 et 13 semaines, des signes cliniques, une diminution du poids corporel, une diminution du poids des épидидymes et de la prostate et des anomalies microscopiques au niveau des testicules, des épидидymes, de l'estomac et de la peau ont été constatés. Une réversibilité partielle de ces anomalies a été observée après une période de récupération de 4 semaines. De plus, dans l'étude sur la toxicité chez le rat d'une durée de 13 semaines, des modifications pathologiques cliniques réversibles ont été constatées à des doses  $\geq 100$  mg/kg/j. Aucune dose sans effet nocif observable (NOAEL) n'a pu être établie pour l'étude de 4 semaines. La dose sans effet nocif observable (NOAEL) déterminée dans l'étude de 13 semaines était plus de 10 fois l'exposition à la dose thérapeutique chez l'Homme.

Dans l'étude de toxicité chez le singe d'une durée de 4 et 13 semaines, des épisodes isolés/sporadiques de vomissements et de diarrhée ainsi que des lésions ophtalmiques ont été observés à un niveau légèrement supérieur à l'exposition à la dose thérapeutique chez l'Homme. Les lésions ophtalmiques étaient partiellement réversibles et consistaient en une séparation ou un décollement au niveau de la rétine entre la couche externe constituée par les bâtonnets et les cônes et l'épithélium pigmentaire de la rétine au niveau de la zone centrale de la macula, dans la fovéa.. Cette observation était semblable à celle décrite chez les Hommes sous les termes de chorioretinopathie de type séreuse centrale ou rétinoopathie séreuse centrale.

L'encorafenib ne s'est pas révélé génotoxique.

Aucune étude évaluant la fertilité n'a été réalisée avec l'encorafenib. Dans l'étude de toxicité d'une durée de 13 semaines, effectuée chez le rat, le traitement par encorafenib à une dose de 6 mg/kg/j (niveau de dose équivalent à plus de 5 fois l'exposition humaine à la dose thérapeutique) a entraîné une diminution du poids des testicules et des épидидymes, accompagnée d'une dégénérescence tubulaire et d'une oligospermie. Dans l'étude d'une durée de 13 semaines, une réversibilité partielle a été observée au niveau de dose le plus élevé (60 mg/kg/j).

L'étude sur le développement embryofœtal menée chez les rats a indiqué que l'encorafenib induisait une toxicité fœtale avec des fœtus de poids moins élevés et des retards de développement du squelette. L'étude sur le développement embryofœtal menée chez les lapins a indiqué que l'encorafenib induisait une toxicité fœtale avec des fœtus de poids moins élevés et des changements temporaires au niveau du développement du squelette. Une dilatation de l'arc aortique a été observée chez certains fœtus.

L'encorafenib s'est révélé phototoxique lors du test de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU. L'encorafenib ne s'est pas révélé sensibilisant lors du test de sensibilisation *in vivo* réalisé chez la souris. L'ensemble de ces données indiquent que l'encorafenib présente un risque de potentiel phototoxique et un risque minime de sensibilisation aux doses thérapeutiques pour les patients.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu de la gélule

Copovidone (E1208)  
Poloxamer 188  
Cellulose microcristalline (E460i)  
Acide succinique (E363)  
Crosopovidone (E1202)  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Stéarate de magnésium (E470b)

## Enveloppe de la gélule

Gélatine (E441)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

## Encre de marquage

Laque (E904)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Propylène glycol (E1520)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Braftovi 50 mg gélules

Chaque boîte contient 28x1 ou 112x1 gélules sous plaquettes thermoformées en dose unique en polyamide/aluminium/PVC/aluminium/ PET/papier.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Braftovi 75 mg gélules

Chaque boîte contient 42x1 ou 168x1 gélules sous plaquettes thermoformées en dose unique en polyamide/aluminium/PVC/aluminium/ PET/papier.  
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**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
France

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

### Braftovi 50 mg gélules

EU/1/18/1314/001 28x1 gélules  
EU/1/18/1314/003 112x1 gélules

### Braftovi 75 mg gélules

EU/1/18/1314/002 42x1 gélules  
EU/1/18/1314/004 168x1 gélules

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

Date de première autorisation : 20 Septembre 2018  
Date du dernier renouvellement : 23 Juin 2023

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION  
Site Progipharm, rue du Lycée  
45500 GIEN  
France

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Braftovi 50 mg gélules  
encorafenib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 50 mg d'encorafenib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 x 1 gélules  
112 x 1 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
France

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

EU/1/18/1314/001 28 x 1 gélules  
EU/1/18/1314/003 112 x 1 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

braftovi 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Braftovi 50 mg gélules  
encorafenib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pierre Fabre Médicament

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Braftovi 75 mg gélules  
encorafenib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 75 mg d'encorafenib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

42 x 1 gélules  
168 x 1 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
France

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

EU/1/18/1314/002 42 x 1 gélules  
EU/1/18/1314/004 168 x 1 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

braftovi 75 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Braftovi 75 mg gélules  
encorafenib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pierre Fabre Médicament

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**



## Notice : Information du patient

**Braftovi 50 mg gélules**

**Braftovi 75 mg gélules**

encorafenib

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Braftovi et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Braftovi ?
3. Comment prendre Braftovi ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Braftovi ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Braftovi et dans quel cas est-il utilisé ?**

Braftovi est un médicament anticancéreux qui contient la substance active « encorafenib ». Des modifications (mutations) du gène BRAF peuvent produire des protéines qui entraînent le développement du cancer. Braftovi cible les protéines produites à partir de ce gène BRAF modifié.

Il est utilisé en association à un autre médicament contenant du binimetinib pour traiter des patients adultes atteints d'un type de cancer de la peau appelé mélanome lorsqu'il

- présente une modification particulière (une mutation) au niveau d'un gène responsable de la production de la protéine dénommée BRAF et
- s'est propagé à d'autres parties du corps ou qui ne peut être retiré par chirurgie

Lorsque Braftovi est utilisé en association au binimetinib, qui cible une autre protéine qui stimule la croissance des cellules cancéreuses, l'association ralentit ou stoppe le développement de votre cancer.

Braftovi est aussi utilisé en association à un autre médicament, le cetuximab, pour traiter des patients adultes atteints d'un type de cancer colorectal lorsqu'il

- présente une modification particulière (une mutation) au niveau d'un gène responsable de la production de la protéine dénommée BRAF et
- s'est propagé à d'autres parties du corps de patients qui ont été préalablement traités par d'autres médicaments anticancéreux

Lorsque Braftovi est utilisé en association au cetuximab (qui se lie au récepteur du facteur de croissance épithéliale (EGFR), une protéine présente à la surface de certaines cellules cancéreuses), l'association ralentit ou stoppe le développement de votre cancer.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Braftovi ?**

Avant de commencer le traitement, votre médecin vérifiera s'il y a eu mutation BRAF.

Puisque Braftovi doit être utilisé en association au binimetinib pour traiter le mélanome, lisez attentivement la notice relative au binimetinib ainsi que la présente notice.

Puisque Braftovi doit être utilisé en association au cetuximab pour traiter le cancer colorectal, lisez attentivement la notice relative au cetuximab ainsi que la présente notice.

### **Ne prenez jamais Braftovi**

- si vous êtes allergique à l'encorafenib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Parlez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère de tous vos problèmes de santé avant de prendre Braftovi, surtout si vous présentez l'un des troubles suivants :

- des troubles cardiaques, notamment une modification de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT) ;
- des risques de saignements ou si vous prenez des médicaments qui risquent de provoquer un saignement ;
- des troubles oculaires ;
- des troubles au niveau du foie ou des reins.

Informez votre médecin si vous avez eu un autre type de cancer que le mélanome ou le cancer colorectal, car Braftovi peut aggraver certains autres types de cancers.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets suivants pendant que vous prenez ce médicament :

- Troubles cardiaques : la prise de Braftovi associée au binimetinib peut éroder le fonctionnement de votre cœur, altérer l'activité électrique de votre cœur qui est un phénomène appelé « Allongement de l'intervalle QT » ou aggraver les problèmes cardiaques existants. Votre médecin vérifiera que votre cœur fonctionne correctement avant et pendant le traitement avec ces médicaments. Informez immédiatement votre médecin si vous manifestez des symptômes cardiaques tels que des vertiges, de la fatigue, des étourdissements, si vous avez du mal à respirer, si votre rythme cardiaque s'accélère ou devient irrégulier ou si vos jambes gonflent.
- Risques de saignement : Braftovi peut engendrer de graves problèmes de saignement. Parlez immédiatement à votre médecin si vous présentez des symptômes liés à des risques de saignement : si vous crachez du sang par exemple, si vous avez des caillots sanguins, du vomi imprégné de sang ou qui ressemble à du marc de café, des selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron, du sang dans les urines, des douleurs au ventre, des saignements vaginaux anormaux. Informez également votre médecin si vous avez mal à la tête, le vertige ou si vous vous sentez affaibli(e).
- Troubles oculaires : la prise de Braftovi associé au binimetinib peut engendrer de graves problèmes au niveau de vos yeux. Informez immédiatement votre médecin si votre vision devient floue, si vous la perdez ou si vous observez d'autres changements au niveau de votre vision (par exemple : points de couleur), si vous voyez un halo (le contour des objets apparaît flou). Votre médecin examinera vos yeux pour évaluer si vous souffrez de problèmes de vue pendant que vous prenez Braftovi.
- Modifications de votre peau : il se peut que Braftovi engendre d'autres types de cancer de la peau tels qu'un carcinome épidermoïde cutané. De nouveaux mélanomes peuvent également apparaître lorsque vous prenez Braftovi. Votre médecin devra examiner votre peau avant de débiter le traitement, tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de Braftovi. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des changements au niveau de votre peau pendant et après le traitement notamment : une nouvelle verrue, une peau irritée ou une grosseur rougeâtre qui saigne ou ne cicatrise pas ou un changement de taille ou de couleur d'un grain de beauté. Par ailleurs, votre médecin devra vérifier la présence de carcinome squameux au niveau de votre tête, votre cou, votre bouche, ainsi que dans vos ganglions lymphatiques et vous passerez régulièrement des scanners. Il s'agit d'une mesure de précaution

au cas où un type carcinome épidermoïde cutané se développe dans votre organisme. Des examens gynécologiques (pour les femmes) et anaux sont également recommandés avant et à la fin de votre traitement.

- Troubles au niveau du foie : Braftovi peut entraîner des tests sanguins anormaux liés à la manière dont votre foie fonctionne (niveaux accrus d'enzymes hépatiques). Votre médecin ordonnera des tests sanguins pour surveiller votre foie avant et pendant le traitement.
- Troubles au niveau des reins : Braftovi peut modifier l'activité rénale (souvent des tests sanguins anormaux, plus rarement une déshydratation et des vomissements). Votre médecin effectuera des tests sanguins pour surveiller vos reins avant et pendant le traitement. Buvez abondamment pendant le traitement. Informez immédiatement votre médecin en cas de vomissements et de déshydratation.

Si vous ressentez les symptômes suivants, contactez immédiatement votre médecin car cela peut mettre votre vie en danger : nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, convulsions, trouble des urines, diminution de la production d'urine et fatigue. Ceux-ci peuvent être causés par des difficultés de fonctionnement de votre corps pouvant survenir au cours du traitement du cancer et qui sont provoquées par la destruction des cellules cancéreuses (syndrome de lyse tumorale (SLT) qui peut entraîner des modifications de la fonction des reins (voir également la rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels).

### **Enfants et adolescents**

Braftovi n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Ce médicament n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et Braftovi**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains de ces médicaments peuvent avoir une incidence sur la façon dont agit Braftovi ou favoriser l'apparition d'effets secondaires.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un de médicaments ci-dessous ou tout autre médicament :

- certains médicaments qui traitent les infections fongiques (par ex. itraconazole, posaconazole, fluconazole)
- certains médicaments qui traitent les infections bactériennes (par ex. rifampicine, clarithromycine, télichromycine, érythromycine, pénicilline)
- les médicaments habituellement utilisés pour le traitement de l'épilepsie (crises) (comme par ex. : phénytoïne, carbamazépine)
- les médicaments habituellement utilisés pour traiter le cancer (comme par ex. : méthotrexate, imatinib)
- les médicaments habituellement utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol (tels que rosuvastatine, atorvastatine)
- un traitement de la dépression à base de plantes : St. John's Wort
- certains médicaments traitant le VIH tels que ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- les médicaments contraceptifs contenant des hormones
- les médicaments habituellement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (tels que diltiazem, bosentan, furosémide)
- un médicament utilisé pour traiter les rythmes cardiaques irréguliers : amiodarone.

### **Braftovi avec des aliments et des boissons**

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Braftovi, car ceci pourrait accroître les effets indésirables.

### **Grossesse**

Braftovi n'est pas recommandé pendant la grossesse. Il peut entraîner des dommages ou des malformations congénitales chez l'enfant à naître.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme en mesure de procréer, vous devez utiliser une contraception fiable pendant que vous prenez Braftovi, et vous devez continuer à utiliser une contraception fiable jusqu'à au moins 1 mois après avoir pris votre dernière dose. Il se peut que les médicaments contraceptifs contenant des hormones (tels que pilules, injections, patches, implants et certains dispositifs intra-utérins (DIU) libérant des hormones) ne fonctionnent pas aussi bien qu'ils le devraient lorsque vous prenez Braftovi. Vous devez utiliser une autre méthode de contraception fiable telle qu'une méthode barrière (un préservatif, par exemple) pour ne pas tomber enceinte alors que vous prenez ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Contactez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte alors que vous prenez Braftovi.

### **Allaitement**

Braftovi n'est pas recommandé pendant l'allaitement maternel. On ne sait pas si Braftovi passe dans le lait maternel. Si vous allaitez votre enfant ou si vous envisagez de le faire, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Fertilité**

Braftovi peut entraîner une numération réduite des spermatozoïdes chez les hommes, ce qui pourrait nuire à la capacité de concevoir un enfant. Adressez-vous à votre médecin si cela vous préoccupe.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Braftovi peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Évitez de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines si vous présentez des troubles de la vue ou d'autres effets indésirables qui pourraient affecter votre capacité à conduire ou utiliser des machines (voir rubrique 4) pendant que vous prenez Braftovi. Adressez-vous à votre médecin si vous n'êtes pas certain(e) de pouvoir conduire.

## **3. Comment prendre Braftovi ?**

### **Combien faut-il en prendre ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### Pour le traitement du mélanome

La dose recommandée de Braftovi pour traiter un mélanome est de 6 gélules de 75 mg une fois par jour (correspondant à une dose quotidienne de 450 mg). Vous serez également traité(e) avec un autre médicament, le binimetinib.

#### Pour le traitement du cancer colorectal

La dose recommandée de Braftovi pour traiter un cancer colorectal est de 4 gélules de 75 mg une fois par jour (correspondant à une dose quotidienne de 300 mg). Vous serez également traité(e) avec un autre médicament, le cetuximab.

Si vous avez des troubles au niveau de votre foie ou de vos reins, votre médecin peut commencer votre traitement à une dose plus faible.

Si vous présentez des effets indésirables graves (tels que des troubles au niveau du cœur, des yeux ou de saignement), votre médecin peut diminuer la dose ou d'arrêter le traitement temporairement ou définitivement.

### **Comment prendre Braftovi**



Instructions pour ouvrir la plaquette :

- Ne poussez pas la gélule à travers la plaquette.
- Séparer une unité de blister en pliant le long des perforations, puis en la détachant délicatement.
- Décollez la pellicule alvéolée avec précaution en commençant par le coin marqué d'une flèche.

- Retirez délicatement la gélule.

Avalez les gélules entières avec de l'eau.  
Braftovi peut être pris pendant ou entre les repas.

### **Si vous êtes malade**

En cas de vomissements survenant à n'importe quel moment après la prise de Braftovi, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante comme prévu.

### **Si vous avez pris plus de Braftovi que vous n'auriez dû**

Si vous prenez plus de gélules que le nombre prescrit, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Les réactions indésirables du Braftovi telles que nausées, vomissements, déshydratation et vision trouble pourraient apparaître ou s'aggraver. Si possible, montrez-leur cette notice et la boîte de médicaments.

### **Si vous oubliez de prendre Braftovi**

Si vous oubliez une dose de Braftovi, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, si plus de 12 heures se sont écoulées après l'heure de prise de la dose oubliée, sautez cette dose et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ensuite, continuez à prendre vos gélules aux heures régulières comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié(e) de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Braftovi**

Il est important de prendre Braftovi aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament à moins que votre médecin ne vous le dise.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

**Braftovi peut engendrer des effets indésirables graves. Informez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants, que ce soit pour la première fois ou s'ils s'aggravent (voir également la rubrique 2) :

Troubles au niveau du cœur : Braftovi, lorsqu'il est associé au binimetinib, peut affecter le fonctionnement de votre cœur (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ; les signes et symptômes peuvent comprendre :

- sensation de vertige, de fatigue ou d'étourdissement
- essoufflement
- avoir l'impression que votre cœur bat très fort, rapidement ou irrégulièrement
- gonflement des jambes

Troubles oculaires : Braftovi, lorsqu'il est associé au binimetinib, peut provoquer de graves troubles oculaires tels qu'une accumulation de liquide sous la rétine dans l'œil qui se traduit par le décollement de différentes couches (décollement de l'épithélium pigmenté épithélial de la rétine).

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez ces symptômes de troubles oculaires :

- vision trouble, perte de la vision ou autres changements de la vision (par ex. points colorés dans votre vision)
- halo (voir un contour flou autour des objets)
- douleur, œdème ou rougeur oculaires

Risques de saignement : Braftovi peut engendrer de graves problèmes de saignement. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes inhabituels de saignement, notamment :

- maux de tête, vertiges ou faiblesse
- toux avec crachats de filets de sang ou des caillots de sang
- vomi contenant du sang ou qui ressemble à du « marc de café »
- selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron
- présence de sang dans l'urine
- douleur à l'estomac (abdominale)
- saignement vaginal inhabituel

Problèmes au niveau des muscles : Braftovi, lorsqu'il est associé au binimetinib, peut conduire à une dégradation des muscles (rhabdomyolyse) qui peut entraîner des lésions au niveau des reins et peut être fatale ; les signes et symptômes peuvent comprendre :

- douleurs, crampes, raideurs ou spasmes musculaires
- urine foncée

Autres cancers de la peau : il se peut que le traitement par Braftovi favorise le développement d'un type de cancer de la peau tel qu'un carcinome épidermoïde cutané. Habituellement, ces changements de la peau (voir également la rubrique 2) sont confinés dans une petite zone et peuvent être retirés par une intervention chirurgicale et le traitement par Braftovi peut être continué sans interruption. Il se peut que certaines personnes prenant Braftovi remarquent l'apparition de nouveaux mélanomes. Ces mélanomes sont, en général, enlevés par une intervention chirurgicale et le traitement par Braftovi peut être continué sans interruption.

Syndrome de lyse tumorale : Braftovi peut provoquer une destruction rapide des cellules cancéreuses qui, chez certaines personnes, peut être mortelle. Les symptômes peuvent être des nausées, un essoufflement, un rythme cardiaque irrégulier, des crampes musculaires, des convulsions, un trouble des urines, une diminution de la production d'urine et de la fatigue.

### **Autres effets indésirables**

Outre les effets indésirables graves mentionnés ci-dessus, les personnes qui prennent Braftovi peuvent également présenter d'autres effets indésirables.

### **Effets indésirables lorsque Braftovi et binimetinib sont pris ensemble pour le traitement du mélanome**

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- problèmes liés aux nerfs qui peuvent produire des douleurs, la perte de sensation ou des picotements au niveau des mains et des pieds
- maux de tête
- sensation vertigineuse
- saignements à différents endroits du corps
- pression artérielle élevée
- troubles visuels
- maux de ventre (douleurs d'estomac)
- diarrhée
- vomissement
- nausées
- constipation
- démangeaisons
- peau sèche
- perte des cheveux ou cheveux devenant anormalement fins (alopécie)
- rash cutané de divers types
- épaissement des couches superficielles de la peau
- douleurs articulaires (arthralgie)

- douleurs, faiblesse ou spasmes musculaires
- dorsalgie (mal de dos)
- extrémités douloureuses
- fièvre
- gonflement des mains ou des pieds (œdème périphérique), gonflement localisé
- fatigue
- résultats anormaux des analyses sanguines portant sur le fonctionnement du foie
- résultats anormaux des tests sanguins portant sur la créatine kinase sanguine (une enzyme présente dans le sang qui peut indiquer une inflammation des muscles ou une atteinte musculaire)

**Fréquent** (peut affecter au plus 1 personne sur 10)

- certains types de tumeurs cutanées comme le papillome cutané et le carcinome basocellulaire
- réaction allergique qui peut comprendre le gonflement du visage et des difficultés à respirer
- changements du goût des aliments
- inflammation de l'œil (uvéïte)
- caillots sanguins
- inflammation du côlon (colite)
- rougeur, gerçures ou « fissures » de la peau
- inflammation de la couche profonde de la peau, les symptômes comprennent des nodules cutanés douloureux au toucher
- rash cutané avec une zone décolorée plate ou des boutons comme l'acné (dermatite acnéiforme)
- rougeur, exfoliation cutanée ou cloques sur les mains et les pieds (érythrodysesthésie palmo-palmaire ou syndrome mains-pieds)
- troubles au niveau des reins
- résultats anormaux des tests rénaux (élévation de la créatinine)
- résultats anormaux des analyses sanguines pour la fonction du foie (alcaline phosphatase sanguine)
- résultats anormaux des analyses sanguines pour la fonction du pancréas (amylase, lipase)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil

**Peu fréquent** (peut affecter au plus 1 personne sur 100)

- faiblesse ou paralysie des muscles du visage
- inflammation du pancréas (pancréatite) causant des douleurs abdominales intenses

**Effets indésirables lorsque Braftovi a été utilisé seul dans des essais cliniques conduits chez des patients atteints de mélanome**

Si vous continuez de prendre Braftovi seul pendant que l'autre médicament (binimetinib) est temporairement interrompu, conformément aux recommandations du médecin, il se peut que vous ressentiez certains des effets indésirables énumérés ci-dessus, bien que la fréquence puisse changer (à la hausse ou à la baisse).

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- fatigue
- nausées
- vomissement
- constipation
- rash cutané de divers types
- rougeur, exfoliation cutanée ou cloques sur les mains et les pieds (appelées érythrodysesthésie palmo-palmaire ou syndrome mains-pieds)
- épaissement des couches externes de la peau (hyperkératose)
- peau sèche
- démangeaisons
- perte inhabituelle des cheveux ou cheveux devenant anormalement fins (alopécie)
- rougeur, gerçures ou « fissures » de la peau
- noircissement de la peau

- perte de l'appétit
- troubles du sommeil (insomnie)
- maux de tête
- problèmes liés aux nerfs qui peuvent produire des douleurs, la perte de sensation ou des picotements au niveau des mains et des pieds
- changements du goût des aliments
- douleurs articulaires (arthralgie)
- douleurs, spasmes ou faiblesse musculaires
- extrémités douloureuses
- dorsalgie (mal de dos)
- fièvre
- certains types de tumeurs cutanées bénignes comme le nævus mélanocytaire et le papillome cutané
- résultats anormaux des tests sanguins portant sur le foie

**Fréquent** (peut affecter au plus 1 personne sur 10)

- réaction allergique qui peut comprendre le gonflement du visage et des difficultés à respirer
- faiblesse et paralysie des muscles du visage
- pouls rapide
- rash cutané avec une zone décolorée plate ou des protubérances comme l'acné (dermatite acnéiforme)
- exfoliation cutanée ou peau écaillée
- inflammation des articulations (arthrite)
- insuffisance rénale
- résultats anormaux des tests rénaux (élévation de la créatinine)
- augmentation de la sensibilité de la peau aux rayons du soleil
- résultats anormaux des analyses sanguines pour la fonction du pancréas (lipase)

**Peu fréquent** (peut affecter au plus 1 personne sur 100)

- type de cancer de la peau comme le carcinome basocellulaire
- inflammation de l'œil (uvéite)
- inflammation du pancréas (pancréatite) provoquant de graves douleurs abdominales
- résultats anormaux des tests de la fonction du pancréas (amylase)

**Effets indésirables lorsque Braftovi est pris en association au cetuximab pour le traitement du cancer colorectal**

Outre les effets indésirables graves mentionnés ci-dessus, les personnes qui prennent Braftovi en association au cetuximab peuvent également présenter d'autres effets indésirables.

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- nouveaux grains de beauté appelés « nævus mélanocytaire »
- perte de l'appétit
- troubles du sommeil (insomnie)
- problèmes liés aux nerfs qui peuvent produire des douleurs, la perte de sensation ou des picotements au niveau des mains et des pieds
- maux de tête
- saignements à différents endroits du corps
- diarrhée
- maux de ventre (douleurs d'estomac)
- nausées
- vomissements
- constipation
- rash cutané avec une zone décolorée plate ou des protubérances comme l'acné (dermatite acnéiforme)
- rash cutané de divers types
- peau sèche
- démangeaisons



- douleurs articulaires (arthralgie) et douleurs musculaires et/ou osseuses (douleurs musculosquelettiques)
- douleurs, spasmes ou faiblesse musculaires
- extrémités douloureuses
- dorsalgie (mal de dos)
- fatigue
- fièvre

**Fréquent** (peut affecter au plus 1 personne sur 10)

- certains types de tumeurs cutanées comme le papillome cutané
- réaction allergique qui peut comprendre le gonflement du visage et des difficultés à respirer
- sensation vertigineuse
- changements du goût des aliments
- pouls rapide
- noircissement de la peau
- rougeur, exfoliation cutanée ou cloques sur les mains ou les pieds (appelées érythrodysesthésie palmo-plantaire ou syndrome mains-pieds)
- épaissement des couches externes de la peau (hyperkératose)
- rougeur, gerçures ou « fissures » de la peau
- perte des cheveux ou cheveux devenant anormalement fins (alopécie)
- insuffisance rénale
- résultats anormaux des tests rénaux (élévation de la créatinine)
- résultats anormaux des analyses sanguines portant sur le fonctionnement du foie

**Peu fréquent** (peut affecter au plus 1 personne sur 100)

- certains types de tumeurs cutanées comme le carcinome basocellulaire
- inflammation du pancréas (pancréatite) causant des douleurs abdominales intenses
- exfoliation cutanée
- résultats anormaux des analyses sanguines pour la fonction du pancréas (amylase, lipase)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Braftovi ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Braftovi**

- La substance active est l'encorafenib.  
Braftovi 50 mg, gélules : chaque gélule contient 50 mg d'encorafenib.  
Braftovi 75 mg, gélules : chaque gélule contient 75 mg d'encorafenib.
- Les autres composants sont :
  - contenu de la gélule : copovidone (E1208), poloxamer 188, cellulose microcristalline (E460i), acide succinique (E363), crospovidone (E1202), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b) ;
  - enveloppe de la gélule : gélatine (E441), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172) ;
  - encre de marquage : laque (E904), oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520).

### **Qu'est-ce que Braftovi et contenu de l'emballage extérieur**

#### **Braftovi 50 mg gélules**

La gélule (gélule) possède une coiffe orange opaque et un corps opaque couleur chair, elle comporte un « A » stylisé imprimé sur la coiffe et la mention « LGX 50mg » imprimée sur le corps.

Braftovi 50 mg est disponible en boîtes de 28x1 gélules ou de 112x1 gélules sous plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Braftovi 75 mg gélules**

La gélule (gélule) possède une coiffe opaque couleur chair et un corps opaque blanc, elle comporte un « A » stylisé imprimé sur la coiffe et la mention « LGX 75mg » imprimée sur le corps.

Braftovi 75 mg est disponible en boîtes de 42x1 gélules ou de 168x1 gélules sous plaquettes thermoformées

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

France

### **Fabricant**

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

France

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

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

## **Annexe IV**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR(s) concernant les spécialités à base d'encorafenib, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au regard des données disponibles sur le risque de syndrome de lyse tumorale provenant à la fois des cas d'essais cliniques et des notifications spontanés, rapportant dans 3 cas une relation temporelle étroite et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe une relation causale raisonnablement possible entre l'encorafenib et le syndrome de lyse tumorale. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'encorafenib devraient être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP a approuvé les conclusions scientifiques générales et les motifs de la recommandation formulées par le PRAC.

### **Motifs de modification des termes de l'/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'encorafenib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'encorafenib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de l'/des autorisation(s) de mise sur le marché.