

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **BRAFTOVI**^{MD}

Capsules d'encorafénib

Pour la voie orale

75 mg d'encorafénib

Inhibiteur de protéine kinase

BRAFTOVI, indiqué :

- en association avec le cétuximab et mFOLFOX6, pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*, objectivée par une épreuve validée,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur BRAFTOVI, veuillez consulter le [site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments](#).

BRAFTOVI, indiqué :

- en association avec le binimétinib, pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* objectivée par une épreuve validée;
- en association avec le cétuximab, pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*, objectivée par une épreuve validée, après un traitement antérieur,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'approbation :
2025-07-25

M.D. d'Array BioPharma Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié

Numéro de contrôle : 292474

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1. Indications	2025-06
1. Indications, 1.2 Gériatrie	2025-06
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2025-06
7. Mises en garde et précautions	2025-06
7. Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2025-06

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	3
Table des matières	3
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	6
1. Indications	6
1.1 Pédiatrie.....	6
1.2 Gériatrie	6
2. Contre-indications.....	7
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	7
4. Posologie et administration.....	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration	12
4.5 Dose oubliée	13
5. Surdose.....	13
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	13
7. Mises en garde et précautions.....	13
Généralités.....	13
Cancérogenèse et génotoxicité	14
Appareil cardiovasculaire.....	15

Conduite et utilisation de machines	16
Système endocrinien et métabolisme	16
Système sanguin et lymphatique.....	17
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.....	17
Fonction visuelle	18
Santé reproductive	18
Appareil cutané.....	19
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Grossesse	19
7.1.2 Allaitement.....	20
7.1.3 Enfants et adolescents.....	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8. Effets indésirables	21
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	30
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	30
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	33
9. Interactions médicamenteuses	33
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	33
9.4 Interactions médicament-médicament	35
9.5 Interactions médicament-aliment	39
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	39
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	39
10. Pharmacologie clinique	39
10.1 Mode d'action.....	39
10.2 Pharmacodynamie	40
10.3 Pharmacocinétique.....	40
11. Conservation, stabilité et mise au rebut.....	41

12. Instructions particulières de manipulation du produit.....	41
Partie 2 : Renseignements scientifiques	42
13. Renseignements pharmaceutiques	42
14. Études cliniques	43
14.1 Études cliniques par indication.....	43
15. Microbiologie.....	53
16. Toxicologie non clinique	53
Renseignements destinés aux patient·e·s.....	55

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

BRAFTOVI (encorafénib) est indiqué :

- en association avec le binimétinib, pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* objectivée par une épreuve validée.

Les données cliniques à l'appui de l'emploi de BRAFTOVI pour le traitement de patients porteurs d'une mutation V600 du gène *BRAF* ne portent que sur les mutations V600E et V600K.

- en association avec le cétuximab et mFOLFOX6, pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*, objectivée par une épreuve validée.

L'efficacité clinique de BRAFTOVI a été établie à partir du taux de réponse globale et de la durée de la réponse observés dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire menée auprès de patients ayant reçu depuis peu un diagnostic de CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*.

- en association avec le cétuximab, pour le traitement des patients atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*, objectivée par une épreuve validée, après un traitement antérieur.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de BRAFTOVI n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Mélanome

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité de BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib (*voir* 7.1.4 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Personnes âgées).

CCR métastatique

L'étude BEACON CRC, n'a pas permis de recueillir suffisamment de données concernant l'emploi de BRAFTOVI et du cétuximab chez les personnes de 65 ans ou plus pour établir une différence entre cette population et les patients plus jeunes quant à l'efficacité ou à l'innocuité (*voir* 7.1.4 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Personnes âgées).

Dans l'étude BREAKWATER, les effets indésirables signalés plus souvent (écart $\geq 10\%$) chez les patients de ≥ 65 ans que chez ceux de < 65 ans étaient les suivants : anémie, perte d'appétit, neutropénie et perte pondérale (*voir* 7.1.4 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Personnes âgées).

2. Contre-indications

BRAFTOVI (encorafénib) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Les effets indésirables importants ci-dessous ont été recensés lors d'études cliniques sur l'administration concomitante de BRAFTOVI (encorafénib) avec du binimétinib et/ou sur l'administration concomitante de BRAFTOVI avec du cétuximab et/ou sur l'administration concomitante de BRAFTOVI avec du cétuximab et mFOLFOX6 :

- **Nouveau cancer primitif cutané** (voir 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité)
- **Hémorragies graves** (voir 7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique)
- **Uvélite** (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle)
- **Thromboembolie veineuse** (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire)
- **Allongement de l'intervalle QT** (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire)

4. Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Avant qu'un patient ne commence à prendre BRAFTOVI (encorafénib) en association avec le binimétinib ou le cétuximab ou avec le cétuximab et mFOLFOX6, il doit subir un test validé qui confirme qu'il est atteint d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* ou d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités, Stimulation des tumeurs porteuses d'un gène *BRAF* de type sauvage).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Mélanome

La posologie recommandée pour BRAFTOVI est de 450 mg (6 capsules à 75 mg) 1 fois par jour, par voie orale, en association avec le binimétinib, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. BRAFTOVI peut être pris avec ou sans nourriture.

Consulter la monographie du binimétinib pour prendre connaissance des recommandations posologiques relatives à ce médicament.

CCR métastatique

La posologie recommandée pour BRAFTOVI est de 300 mg (4 capsules à 75 mg) 1 fois par jour, par voie orale, en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 (leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine) ou en association avec le cétuximab, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. BRAFTOVI peut être pris avec ou sans nourriture.

Posologie du cétuximab :

En association avec BRAFTOVI et mFOLFOX6 : administrer le cétuximab à des intervalles de 2 semaines.

- Doses initiale et subséquentes : 500 mg/m² en perfusion intraveineuse de 120 minutes administrée toutes les 2 semaines.

En association avec BRAFTOVI : administrer le cétuximab en schéma hebdomadaire.

- Dose initiale : 400 mg/m² en perfusion intraveineuse de 120 minutes;
- Doses subséquentes : 250 mg/m² en perfusion de 60 minutes administrée chaque semaine.

Consulter la monographie de chaque agent thérapeutique administré en association avec BRAFTOVI pour prendre connaissance des recommandations posologiques, au besoin.

Modifications posologiques

La prise en charge des effets indésirables du traitement peut nécessiter une interruption temporaire ou l'abandon définitif de celui-ci, ou une réduction de la dose administrée (*voir* le tableau 1, le tableau 2 et le tableau 3).

Mélanome

En cas d'interruption du traitement par le binimétinib, ramener la dose de BRAFTOVI à 300 mg 1 fois par jour au maximum jusqu'à la reprise du traitement. Si l'administration du binimétinib est arrêtée définitivement, le traitement par BRAFTOVI doit l'être aussi.

Les recommandations relatives à la réduction de la dose de BRAFTOVI sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 – Recommandations relatives à la réduction de la dose de BRAFTOVI (dans le traitement du mélanome)

Mesure	Posologie recommandée
Première réduction de la dose	300 mg (4 capsules à 75 mg) 1 fois par jour par voie orale
Deuxième réduction de la dose	225 mg (3 capsules à 75 mg) 1 fois par jour par voie orale
Modifications subséquentes	Abandon définitif du traitement par BRAFTOVI si le patient est incapable de tolérer la prise de 225 mg (3 capsules à 75 mg) du médicament 1 fois par jour par voie orale

Pour obtenir des renseignements sur la posologie du binimétinib et les modifications posologiques recommandées, consulter la monographie de ce médicament.

CCR métastatique

En cas d'abandon définitif du traitement par le cétuximab, cesser le traitement par BRAFTOVI s'il n'est associé à aucun autre médicament. Les réductions de la dose qui s'imposent en cas d'effets indésirables associés à BRAFTOVI sont présentées au tableau 2.

Tableau 2 – Recommandations relatives à la réduction de la dose de BRAFTOVI (dans le traitement du CCR métastatique)

Mesure	Posologie recommandée
Première réduction de la dose	225 mg (3 capsules à 75 mg) 1 fois par jour par voie orale
Deuxième réduction de la dose	150 mg (2 capsules à 75 mg) 1 fois par jour par voie orale
Modifications subséquentes	Abandon définitif du traitement par BRAFTOVI si le patient est incapable de tolérer la prise de 150 mg (2 capsules à 75 mg) du médicament 1 fois par jour

Pour obtenir des renseignements sur la posologie du cétuximab et de mFOLFOX6 ainsi que sur les modifications posologiques recommandées, consulter la monographie du cétuximab et celles de chaque composant de mFOLFOX6 (leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine).

Mélanome et CCR métastatique

Les modifications posologiques qui s'imposent en cas d'effets indésirables associés à BRAFTOVI sont présentées au tableau 3.

Tableau 3 – Modifications posologiques recommandées pour BRAFTOVI en cas d'effets indésirables

Sévérité de l'effet indésirable	Modification de la posologie de BRAFTOVI
<i>Nouveau cancer primitif (voir 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité)</i>	
Tumeur non cutanée porteuse d'une mutation du gène <i>RAS</i>	Cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI.
<i>Uvéite (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle)</i>	
<ul style="list-style-type: none">Grade 1 à 3	Devant une uvéite de grade 1 ou 2 qui ne répond pas à un traitement oculaire spécifique ou devant une uvéite de grade 3, interrompre le traitement par BRAFTOVI pendant une période maximale de 6 semaines. <ul style="list-style-type: none">Si l'uvéite passe du grade 1 au grade 0, reprendre le traitement à la même dose.Si l'uvéite passe du grade 2 ou 3 au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite.En l'absence de régression, cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI et le binimétinib.
<ul style="list-style-type: none">Grade 4	Cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI.
<i>Allongement de l'intervalle QTc (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire)</i>	

Sévérité de l'effet indésirable	Modification de la posologie de BRAFTOVI
<ul style="list-style-type: none"> Intervalle QTcF > 500 ms et allongement ≤ 60 ms par rapport au départ 	<p>Interrompre le traitement par BRAFTOVI jusqu'à ce que l'intervalle QTcF soit ≤ 500 ms. Puis, reprendre le traitement à une dose réduite.</p> <ul style="list-style-type: none"> À la première récurrence d'une telle anomalie, cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Intervalle QTcF > 500 ms et allongement > 60 ms par rapport au départ 	<p>Cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI.</p>
<i>Hépatotoxicité</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Hausse du taux d'ASAT ou du taux d'ALAT de grade 2 	<p>Poursuivre le traitement par BRAFTOVI à la même dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> S'il n'y a pas eu de régression en l'espace de 2 semaines, interrompre le traitement par BRAFTOVI jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou jusqu'au retour à la valeur préthérapeutique/initiale, puis reprendre le traitement à la même dose.
<ul style="list-style-type: none"> Hausse du taux d'ASAT ou du taux d'ALAT de grade 3 ou 4 	<p>Voir Autres effets indésirables.</p>
<i>Effets indésirables cutanés</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 	<p>S'il n'y a pas eu de régression en l'espace de 2 semaines, interrompre le traitement par BRAFTOVI jusqu'à une régression au grade 0 ou 1. Puis, reprendre le traitement à la même dose.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 	<p>Interrompre le traitement par BRAFTOVI jusqu'à une régression au grade 0 ou 1. Puis, reprendre le traitement à la même dose, s'il s'agit du premier épisode, ou à une dose réduite, s'il s'agit d'une récurrence.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 	<p>Cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI.</p>
<i>Autres effets indésirables (y compris l'hémorragie) (voir 7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Récurrence d'un épisode de grade 2 Premier épisode de grade 3 	<p>Interrompre le traitement par BRAFTOVI pendant une période maximale de 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de régression au grade 0 ou 1 ou de retour à la valeur préthérapeutique/initiale, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence de régression, cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI.

Sévérité de l'effet indésirable	Modification de la posologie de BRAFTOVI
<ul style="list-style-type: none"> Premier épisode de grade 4 	<p>Cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI ou</p> <p>Interrompre le traitement par BRAFTOVI pendant une période maximale de 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de régression au grade 0 ou 1 ou de retour à la valeur préthérapeutique/initiale, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence de régression, cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Récurrence d'un épisode de grade 3 	Envisager l'abandon définitif du traitement par BRAFTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Récurrence d'un épisode de grade 4 	Cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI.

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase

a) Version 4.03 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (CTCAE du NCI)

Il est déconseillé de modifier la dose de BRAFTOVI lorsqu'il est administré en association avec le binimétinib ou avec le cétuximab dans les cas suivants : nouveau cancer primitif cutané; effets indésirables oculaires autres que l'uvéite, l'iritis et l'iridocyclite; pneumopathie interstitielle / pneumonite; atteinte cardiaque; élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK); rhabdomyolyse; et thromboembolie veineuse.

Pour obtenir des renseignements sur les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables associés au binimétinib, au cétuximab et à mFOLFOX6, consulter les monographies du binimétinib, du cétuximab et celles de chaque composant de mFOLFOX6 (leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine).

Modifications posologiques en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4

Éviter d'utiliser un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4 pendant le traitement par BRAFTOVI. Si cette utilisation concomitante est inévitable, réduire la dose de BRAFTOVI en suivant les recommandations fournies dans le tableau 4. Après une période de sevrage du traitement par l'inhibiteur de la CYP3A4 (l'équivalent de 3 à 5 demi-vies), rétablir la dose de BRAFTOVI qui était administrée avant l'instauration de ce traitement (*voir* 9 Interactions médicamenteuses).

Tableau 4 – Réductions de la dose de BRAFTOVI recommandées en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4

Dose prévue	Dose à administrer en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4	Dose à administrer en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4
450 mg	225 mg	150 mg
300 mg ^a	150 mg	75 mg
225 mg ^a	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg ^b

- a) Par *dose prévue*, on entend la dose réduite de BRAFTOVI à administrer en cas d'effets indésirables conformément aux recommandations posologiques fournies au tableau 1 (mélanome) et au tableau 2 (CCR métastatique)
- b) En principe, l'exposition à l'encorafénib, lorsqu'il est administré à raison de 75 mg 1 fois par jour en association avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4, devrait être plus élevée que celle consécutive à l'administration de 150 mg 1 fois par jour sans inhibiteur de la CYP3A4 et comparable à celle consécutive à l'administration de 225 mg 1 fois par jour sans inhibiteur de la CYP3A4. Exercer une surveillance étroite des patients pour déceler tout effet indésirable; l'emploi de la dose de 150 mg avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4 devra reposer sur le jugement du clinicien.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (*voir* 10.3 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique

La posologie recommandée de BRAFTOVI chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) est de 300 mg 1 fois par jour par voie orale (*voir* 10.3 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique). La dose qui serait à recommander en cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) n'a pas encore été établie.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] = 30 à < 90 mL/min) (*voir* 10.3 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique). La dose qui serait à recommander en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) n'a pas encore été établie.

Enfants et adolescents

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication de BRAFTOVI pour la population pédiatrique (*voir* 1.1 Indications, Pédiatrie).

4.4 Administration

Les capsules BRAFTOVI (encorafénib) doivent être avalées entières avec de l'eau et peuvent être prises avec ou sans nourriture. Il faut éviter de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement par l'encorafénib (*voir* 9 Interactions médicamenteuses).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de BRAFTOVI et qu'il lui reste moins de 12 heures avant l'administration de la prochaine dose, il doit sauter la dose oubliée. Ne pas prendre de dose additionnelle de BRAFTOVI en cas de vomissements après l'administration; prendre la dose suivante au moment prévu.

5. Surdose

Aucun traitement particulier n'est recommandé en cas de surdosage de BRAFTOVI (encorafénib). Étant donné que l'encorafénib se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 86 %, une hémodialyse se révélera probablement inefficace pour le traitement d'un surdosage de BRAFTOVI.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 5 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule / 75 mg	Dioxyde de silice colloïdale, copovidone, crospovidone, oxyde ferrosferrique, gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium d'origine végétale, cellulose microcristalline, vernis pharmaceutique, poloxamère 188, propylèneglycol, acide succinique, dioxyde de titane.

Capsules de gélatine dure de BRAFTOVI à 75 mg

Lettre « A » dans une police stylisée sur le capuchon beige et « LGX 75mg » sur le corps blanc de la capsule. Les capsules BRAFTOVI sont offertes en flacons de 60 et de 90.

7. Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

BRAFTOVI (encorafénib) est indiqué en association avec le binimétinib pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. BRAFTOVI (encorafénib) est indiqué en association avec le cétuximab, ou avec le cétuximab et mFOLFOX6, pour le traitement du CCR métastatique. Pour obtenir des renseignements additionnels sur les mises en garde et les précautions relatives au traitement par le

binimétinib, le cétuximab ou chaque composant de mFOLFOX6 (leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine), consulter la monographie de ces médicaments.

Pour déterminer si les patients sont de bons candidats au traitement par BRAFTOVI, il faut confirmer la présence d'une mutation V600 du gène *BRAF* au moyen d'une épreuve validée.

Stimulation des tumeurs porteuses d'un gène *BRAF* de type sauvage

Des expériences menées in vitro ont mis en évidence une activation paradoxale de la voie de signalisation des MAP kinases au sein de cellules porteuses d'un gène *BRAF* de type sauvage qui avaient été exposées à des inhibiteurs de *BRAF* et une augmentation de la prolifération de ces cellules. Par conséquent, il faut confirmer la présence d'une mutation V600 du gène *BRAF* avant d'instaurer un traitement par BRAFTOVI.

Risques associés à l'utilisation de BRAFTOVI en monothérapie

Mélanome

L'utilisation de BRAFTOVI en monothérapie accroît le risque de certains effets indésirables de ce médicament, comparativement à son utilisation en association avec le binimétinib. Pendant l'étude COLUMBUS, des effets indésirables cutanés de grade 3 ou 4 sont survenus chez 21 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en monothérapie, alors que de tels effets n'ont été observés que chez 2 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité et 8 Effets indésirables).

En cas d'interruption temporaire ou d'abandon définitif du traitement par le binimétinib, réduire la dose de BRAFTOVI ou cesser de l'administrer, conformément aux recommandations en la matière (*voir* 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique).

CCR métastatique

Au cours des études BEACON CRC et BREAKWATER, aucun patient n'a reçu BRAFTOVI en monothérapie.

Risques liés au traitement d'association

BRAFTOVI est indiqué pour un emploi dans le cadre d'un schéma en association avec le binimétinib, avec le cétuximab ou avec le cétuximab et mFOLFOX6. Consulter les monographies du binimétinib, du cétuximab et de chaque composant de mFOLFOX6 pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les risques.

Cancérogenèse et génotoxicité

Nouveaux cancers primitifs

De nouveaux cancers primitifs cutanés et non cutanés ont été observés chez des patients qui recevaient un inhibiteur de *BRAF*. Ce type d'effet indésirable peut être entraîné par BRAFTOVI.

Cancers cutanés

Lors de l'essai COLUMBUS, des cas de carcinome épidermoïde cutané, y compris des cas de kérato-acanthome, ont été observés chez 2,6 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib, et des cas de carcinome basocellulaire ont été observés chez 1,6 % de ces patients. Le

temps médian écoulé avant l'apparition d'un premier carcinome épidermoïde cutané / kérato-acanthome était de 5,8 mois (min.-max. : 1-9 mois) (voir 8 Effets indésirables).

Chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en monothérapie, le taux de carcinome épidermoïde cutané / kérato-acanthome a été de 8 %, le taux de carcinome basocellulaire, de 1 %, et le taux de nouveau mélanome primitif, de 5 %.

Dans le cadre de l'essai BEACON CRC, chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI avec du cétuximab, le taux de carcinome épidermoïde cutané / kérato-acanthome a été de 1,4 %, et le taux de nouveau mélanome primitif, de 1,4 %.

Dans le cadre de l'étude BREAKWATER, chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI avec du cétuximab et mFOLFOX6, les taux de papillome cutané, de carcinome basocellulaire, de carcinome épidermoïde cutané, de kérato-acanthome et de mélanome malin in situ ont été respectivement de 2,6 %, 1,3 %, 0,9 %, 0,4 % et 0,4 %.

Effectuer des examens de la peau avant l'instauration du traitement, puis tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Toute lésion cutanée suspecte devra être excisée et soumise à un examen dermatopathologique. Demander aux patients d'informer sans tarder leur médecin de l'apparition de nouvelles lésions cutanées. Il est déconseillé de modifier la dose administrée en cas d'apparition d'un nouveau cancer primitif cutané.

Cancers non cutanés

Étant donné son mode d'action, BRAFTOVI peut être un agent promoteur des tumeurs associées à l'activation du gène *RAS* suivant divers mécanismes (mutations, entre autres). Surveiller les patients qui reçoivent BRAFTOVI en vue de déceler tout signe ou symptôme de tumeur non cutanée. Cesser définitivement le traitement par BRAFTOVI en cas d'apparition d'une tumeur non cutanée porteuse d'une mutation du gène *RAS* (voir 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

Chez certains patients, le traitement par BRAFTOVI est associé à un allongement de l'intervalle QTc qui est fonction de la dose (voir 10.2 Pharmacologie clinique, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque). Lors d'une analyse de l'innocuité regroupant les données de plusieurs études, un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms a été mesuré chez 0,7 % des patients (2 patients sur 268) qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib.

Lors de l'essai BEACON CRC, un allongement de l'intervalle QTcF a été mesuré chez 3,2 % des patients (7 patients sur 216) qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab.

Lors de l'étude BREAKWATER, un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms a été mesuré chez 3,6 % des patients (8 patients sur 222) qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6. Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie a été signalé chez 3,5 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6.

Surveiller les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc ou qui sont exposés à un risque élevé d'une telle anomalie, y compris les patients dont on sait qu'ils sont atteints d'un syndrome du QT long, d'une bradyarythmie d'importance clinique ou d'une insuffisance cardiaque sévère ou non maîtrisée et les patients qui prennent d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT. Corriger toute hypokaliémie et toute hypomagnésémie avant et pendant l'administration de

BRAFTOVI. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en cas d'intervalle QTc > 500 ms (voir 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Thromboembolie veineuse (TEV)

Lors de l'essai COLUMBUS, des cas de TEV ont été observés chez 6 % des patients qui ont reçu du binimétinib en association avec BRAFTOVI, et une embolie pulmonaire s'est déclarée chez 3,1 % de ces patients. Consulter la monographie du binimétinib.

Lors de l'essai BEACON CRC, des cas de TEV ont été observés chez 3,2 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab, et une embolie pulmonaire s'est déclarée chez 1,4 % de ces patients.

Lors de l'essai BREAKWATER, des cas de TEV ont été observés chez 5,6 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6, et une embolie pulmonaire s'est déclarée chez 1,7 % de ces patients.

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer les effets de BRAFTOVI sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. BRAFTOVI pourrait influencer légèrement sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Étant donné que des accès de fatigue et de troubles visuels ont été signalés durant le traitement par BRAFTOVI, les patients qui sont traités par ce médicament doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent le volant ou qu'ils utilisent une machine potentiellement dangereuse.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie

Une hyperglycémie peut survenir chez certains patients traités par BRAFTOVI. Lors de l'essai COLUMBUS, une élévation notable sur le plan clinique du taux sérique de glucose à jeun a été signalée chez 12,9 % des patients traités par BRAFTOVI en association avec le binimétinib; une hyperglycémie à jeun de grade 3 ou 4 a été signalée chez 5,2 % d'entre eux.

Lors de l'essai BEACON CRC, des hyperglycémies de grade 3 ou 4, établies d'après les analyses de laboratoire, ont été signalées chez 5,6 % des patients traités par BRAFTOVI en association avec le cétuximab.

Lors de l'étude BREAKWATER, des hyperglycémies de grade 3 ou 4, établies d'après les analyses de laboratoire, ont été signalées chez 11,0 % des patients traités par BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6.

Il convient de surveiller régulièrement la glycémie des patients atteints de diabète ou d'hyperglycémie et d'ajuster le traitement antidiabétique en conséquence. Il faut conseiller aux patients de signaler tout symptôme d'hyperglycémie sévère, comme une soif excessive ou toute augmentation du volume ou de la fréquence de leurs mictions.

Système sanguin et lymphatique

Hémorragie

Des hémorragies peuvent survenir chez certains patients qui reçoivent BRAFTOVI. Lors de l'essai COLUMBUS, des épisodes hémorragiques ont été observés chez 19 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib, et ces épisodes étaient de grade ≥ 3 chez 3,2 % d'entre eux. Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes ont été les hémorragies gastro-intestinales, notamment les hémorragies rectales (4,2 %), les hématochésies (3,1 %) et les hémorragies hémorroïdaires (1 %). Des cas d'hématurie ont été signalés chez 2,6 % des patients. Des cas d'hémorragie cérébrale fatale associée à l'apparition ou à la progression de métastases cérébrales ont été observés chez 1,6 % des patients.

Lors de l'essai BEACON CRC, des épisodes hémorragiques ont été observés chez 19 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab, et ces épisodes étaient de grade ≥ 3 chez 1,9 % d'entre eux (il s'agissait d'hémorragies gastro-intestinales mortelles chez 0,5 % des patients). Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes ont été les épistaxis (6,9 %), les hématochésies (2,3 %) et les hémorragies rectales (2,3 %),

Lors de l'étude BREAKWATER, des épisodes hémorragiques ont été observés chez 30 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6, et ces épisodes étaient de grade 3 ou 4 chez 3 % d'entre eux. Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes (> 3 %) ont été les épistaxis (11,7 %), les hémorragies rectales (4,3 %), les hémorragies gingivales (3,9 %) et l'hématurie (3,5 %).

Réduire la dose administrée, interrompre le traitement par BRAFTOVI ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir* 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 Effets indésirables).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité peut survenir chez certains patients qui reçoivent BRAFTOVI. Dans le cadre de l'essai COLUMBUS, les incidences des élévations de grade 3 ou 4 des paramètres sériques aux épreuves de la fonction hépatique enregistrées chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib étaient les suivantes : 6 % dans le cas du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), 2,6 % dans le cas du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et 0,5 % dans le cas du taux de phosphatase alcaline. Il n'y a eu aucun cas d'élévation de grade 3 ou 4 du taux de bilirubine.

Dans le cadre de l'essai BEACON CRC, les incidences des élévations de grade 3 ou 4 des paramètres sériques aux épreuves de la fonction hépatique enregistrées chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab étaient les suivantes : 1,4 % dans le cas du taux d'ASAT, 4,2 % dans le cas du taux de phosphatase alcaline et 2,3 % dans le cas du taux de bilirubine. Il n'y a eu aucun cas d'élévation de grade 3 ou 4 du taux d'ALAT.

Dans le cadre de l'étude BREAKWATER, les incidences d'élévations de grade 3 ou 4 des paramètres sériques aux épreuves de la fonction hépatique consignées chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 étaient les suivantes : 2,2 % pour le taux de phosphatase alcaline, 1,3 % pour le taux de bilirubine, 1,3 % pour le taux d'ALAT et 0,9 % pour le taux d'ASAT.

Surveiller les résultats des épreuves de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par BRAFTOVI, puis tous les mois pendant le traitement, et à la fréquence dictée par l'état clinique du

patient. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir* 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 Effets indésirables).

Fonction visuelle

Uvéite

Des cas d'uvéite, y compris des cas d'iritis et d'iridocyclite, ont été signalés chez des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib. Lors de l'essai COLUMBUS, l'incidence de l'uvéite s'est établie à 4 % chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib.

Il faut évaluer les patients à chaque visite afin de déceler tout symptôme évocateur de l'apparition ou de l'aggravation d'un trouble visuel. Si un symptôme évocateur de l'apparition ou de l'aggravation d'un trouble visuel (p. ex., baisse de la vision centrale, vision brouillée ou perte de la vue) est décelé, il est recommandé d'effectuer un examen ophtalmologique dans les plus brefs délais. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir* 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 Effets indésirables).

Santé reproductive

Test de grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'instauration du traitement par BRAFTOVI.

- **Fertilité**

Aucune donnée n'a été recueillie chez l'humain quant à l'effet de BRAFTOVI sur la fertilité. D'après les effets constatés chez des rats mâles en cas d'une exposition à l'encorafénib à peu près équivalente à 13 fois l'exposition observée chez l'humain à la dose clinique (450 mg), l'utilisation de BRAFTOVI peut altérer la fertilité des hommes (*voir* 16 Toxicologie non clinique).

- **Risque tératogène**

Contraception

BRAFTOVI peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte (*voir* 7.1.1 Mises en garde et précautions, Grossesse). Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par BRAFTOVI et pendant les 2 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose du médicament. Conseiller aux patientes d'utiliser une méthode de contraception non hormonale, puisque BRAFTOVI peut rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces (*voir* 9 Interactions médicamenteuses).

Il faut conseiller aux hommes dont la partenaire est enceinte, possiblement enceinte ou apte à procréer d'utiliser une méthode de contraception barrière efficace pendant le traitement par BRAFTOVI et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose du traitement.

Appareil cutané

Nouveaux cancers primitifs cutanés

De nouveaux cancers primitifs cutanés ont été observés chez des patients qui recevaient un inhibiteur de BRAF. Ce type d'effet indésirable peut être entraîné par BRAFTOVI (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité).

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) – dont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux et la pustulose exanthématique aiguë généralisée –, qui peuvent menacer la vie, ont été rapportées chez des patients recevant de l'encorafénib en association avec du binimétinib ou du cétuximab. Avant le début du traitement, les patients doivent être informés des signes et des symptômes des réactions cutanées et faire l'objet d'une surveillance attentive. Si des signes et des symptômes évocateurs de SCAR apparaissent, il faut cesser immédiatement le traitement par l'encorafénib et le binimétinib ou le cétuximab.

Éruptions cutanées

Des éruptions cutanées peuvent survenir chez certains patients qui reçoivent BRAFTOVI. Lors de l'essai COLUMBUS, l'incidence d'éruptions cutanées s'est établie à 25,9 % chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib; 1,0 % des patients ont subi des éruptions cutanées de grade 3 ou 4.

Lors de l'essai BEACON CRC, l'incidence d'éruptions cutanées s'est établie à 11,6 % chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab. Il n'y a eu aucun cas d'éruptions cutanées de grade 3 ou 4.

Lors de l'étude BREAKWATER, l'incidence d'éruptions cutanées s'est établie à 30,7 % chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec du cétuximab et mFOLFOX6. Des éruptions cutanées de grade 3 ou 4 sont apparues chez 0,9 % des patients.

Procéder à un examen de la peau avant la mise en route du traitement par BRAFTOVI et à intervalles réguliers pendant celui-ci. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement par BRAFTOVI ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir* 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 Effets indésirables).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de BRAFTOVI (encorafénib) sur la grossesse chez l'être humain. Étant donné son mode d'action et les résultats des études sur la reproduction animale, BRAFTOVI peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte (*voir* 10.1 Pharmacologie clinique, Mode d'action et 16 Toxicologie non clinique). BRAFTOVI ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Les patientes qui deviennent enceintes durant le traitement doivent être informées des risques auxquels le fœtus pourrait être exposé.

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence de l'encorafénib ou de ses métabolites dans le lait maternel ou sur les effets de l'encorafénib sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par BRAFTOVI ni au cours des 2 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose du médicament.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de BRAFTOVI n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 690 patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation du gène *BRAF* qui ont reçu BRAFTOVI 1 fois par jour, à des doses comprises entre 300 et 600 mg, en association avec le binimétinib (45 mg 2 fois par jour), dans le cadre de divers essais cliniques, on comptait 20 % de patients âgés de 65 à 74 ans et 8 % de patients âgés de 75 ans ou plus.

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité de BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib. Les effets indésirables les plus fréquents et dont l'incidence était plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans étaient la diarrhée, le prurit ainsi que l'élévation des taux de gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) et de phosphatase alcaline.

Des 231 patients atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6, 83 (36 %) avaient 65 ans ou plus et 16 (7 %) avaient 75 ans ou plus.

Lors de l'étude BREAKWATER, aucune différence n'a été observée dans l'ensemble entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes quant à l'efficacité de BRAFTOVI administré en association avec le cétuximab et mFOLFOX6. Les effets indésirables signalés plus souvent (écart ≥ 10 %) chez les patients de ≥ 65 ans que chez ceux de < 65 ans étaient les suivants : anémie (44,6 % vs 31,8 %), perte d'appétit (39,8 % vs 29,7 %), neutropénie (30,1 % vs 17,6 %) et perte pondérale (25,3 % vs 12,8 %).

Des 216 patients atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* qui avaient reçu BRAFTOVI à 300 mg 1 fois par jour avec du cétuximab, 62 (29 %) étaient âgés de 65 à 75 ans, et 20 (9 %) avaient 75 ans ou plus.

Le nombre de patients de 65 ans ou plus ayant participé à l'étude BEACON CRC n'était pas suffisant pour permettre d'établir des différences entre cette population et les patients plus jeunes quant à l'efficacité ou à l'innocuité.

8. Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* – BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib

L'innocuité de BRAFTOVI (encorafénib) administré en association avec le binimétinib a été décrite chez 192 patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* qui ont reçu BRAFTOVI (450 mg 1 fois par jour) en association avec le binimétinib (45 mg 2 fois par jour) dans le cadre d'un essai comparatif avec traitement actif, sans insu et à répartition aléatoire (essai COLUMBUS).

Les effets indésirables ($\geq 20\%$) les plus fréquents chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib étaient la fatigue, les nausées, la diarrhée, les vomissements, la constipation, la douleur abdominale, les céphalées, les éruptions cutanées, l'hyperkératose, l'élévation du taux sanguin de créatine kinase (CK), l'arthralgie, la myopathie et un trouble visuel.

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 57,8 % des patients traités par BRAFTOVI en association avec du binimétinib et chez 63,4 % des patients traités par du vémurafénib. Des effets indésirables ont mené à l'interruption du traitement par BRAFTOVI chez 30 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib; il s'agissait le plus souvent de nausées (7 %), de vomissements (7 %) et de pyrexie (4 %). En tout, 14 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib ont subi des effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose de BRAFTOVI, dont les plus fréquents étaient l'arthralgie (2 %), la fatigue (2 %) et les nausées (2 %). Par ailleurs, 5 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib ont été aux prises avec des effets indésirables ayant mené à l'abandon définitif du traitement par BRAFTOVI; il s'agissait le plus souvent de cas d'hémorragie (2 %) et de céphalées (1 %).

CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* – BRAFTOVI administré en association avec le cétuximab et mFOLFOX6

L'innocuité de BRAFTOVI à 300 mg 1 fois par jour administré en association avec le cétuximab (500 mg/m² toutes les 2 semaines) et mFOLFOX6 a été évaluée chez 231 patients atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* dans le cadre d'un essai comparatif avec traitement actif, sans insu et à répartition aléatoire (essai BREAKWATER).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) de BRAFTOVI utilisé en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 ont été la neuropathie périphérique, les nausées, la fatigue, l'anémie, la diarrhée, la perte d'appétit, les vomissements, les éruptions cutanées, les hémorragies (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique), la douleur abdominale, la pyrexie, la constipation, l'alopécie, l'arthralgie et l'élévation du taux de lipase.

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 74,0 % des patients recevant BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 et chez 61,0 % des patients recevant les traitements de référence (mFOLFOX6 \pm bévacicumab ou FOLFOXIRI \pm bévacicumab ou CAPOX \pm bévacicumab).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 37,7 % des patients recevant BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 et chez 34,6 % des patients recevant les traitements de référence. Les effets indésirables graves signalés chez $> 3\%$ des patients recevant BRAFTOVI en

association avec le cétuximab et mFOLFOX6 ont été l'occlusion intestinale et la pyrexie (3,5 % dans chaque cas).

Des effets indésirables ont mené à l'interruption du traitement par BRAFTOVI chez 57 % des patients recevant BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6; les plus fréquents (≥ 5 %) ont été la baisse du nombre de neutrophiles, la pyrexie, l'anémie (7 % chacun) et la neutropénie (6 %). Des effets indésirables ont nécessité une réduction de la dose de BRAFTOVI chez 22 % des patients recevant BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6; les plus fréquents (≥ 2 %) ont été une hausse du taux de lipase (3 %) de même que des nausées et des vomissements (2 % chacun). Un effet indésirable a mené à l'abandon définitif du traitement par BRAFTOVI chez 12 % des patients recevant BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6; il s'agissait le plus souvent (≥ 1 %) d'une progression de la maladie et d'une hausse du taux de lipase (2 % chacune).

CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* – BRAFTOVI administré en association avec le cétuximab

L'innocuité de BRAFTOVI (à 300 mg 1 fois par jour) administré en association avec le cétuximab (à la dose initiale de 400 mg/m², puis à raison de 250 mg/m² chaque semaine) a été évaluée chez 216 patients atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* dans le cadre d'un essai comparatif avec traitement actif, sans insu et à répartition aléatoire (essai BEACON CRC).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab étaient les nausées, la diarrhée, la fatigue, la dermatite acnéiforme, les vomissements, la perte d'appétit, la douleur abdominale et l'asthénie.

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 50 % des patients traités par BRAFTOVI en association avec le cétuximab et chez 61 % des patients qui ont reçu l'association irinotécan-cétuximab ou des perfusions de 5-fluorouracile / acide folinique / irinotécan (protocole FOLFIRI) / cétuximab (traitement de comparaison). Des effets indésirables ont mené à l'interruption du traitement par BRAFTOVI chez 14,8 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab; il s'agissait le plus souvent de vomissements, de fatigue et de pyrexie. En tout, 5,1 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab ont subi des effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose de BRAFTOVI, dont les plus fréquents étaient la fatigue, la neuropathie périphérique et l'arthralgie. Par ailleurs, l'un des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab a été aux prises avec un effet indésirable ayant mené à l'abandon définitif du traitement par BRAFTOVI; il s'agissait d'un cas de neuropathie périphérique (0,5 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Mélanome non résecable ou métastatique

L'innocuité de BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib a été décrite chez 192 patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* qui

ont reçu BRAFTOVI (450 mg 1 fois par jour) en association avec le binimétinib (45 mg 2 fois par jour) dans le cadre d'un essai de phase III comparatif avec traitement actif, sans insu et à répartition aléatoire (essai COLUMBUS). Les patients ont été répartis aléatoirement (selon un rapport de 1:1:1) pour recevoir BRAFTOVI en association avec le binimétinib (aux posologies décrites ci-dessus), BRAFTOVI à raison de 300 mg 1 fois par jour ou le vémurafénib à raison de 960 mg 2 fois par jour (*voir* 14. Études cliniques). Chez les patients sous BRAFTOVI en association avec le binimétinib, l'âge médian était de 57,0 ans; 40,1 % de ces patients étaient de sexe féminin, et 70,8 % avaient un indice fonctionnel ECOG initial de 0. Les données démographiques étaient comparables chez les patients du groupe témoin (*voir* 14. Études cliniques). Les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai COLUMBUS : antécédents de syndrome de Gilbert, anomalie de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, allongement de l'intervalle QTc (> 480 ms), hypertension non maîtrisée et signes évocateurs d'une occlusion veineuse rétinienne ou antécédents d'une telle occlusion. La durée médiane de l'exposition au traitement a été de 11,8 mois chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib et de 6,2 mois chez ceux qui ont reçu le vémurafénib.

Le tableau 6 fait état des effets indésirables observés lors de l'essai COLUMBUS.

Tableau 6 – Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib lors de l'essai COLUMBUS^a

Effet indésirable	BRAFTOVI + binimétinib N = 192		Vémurafénib N = 186	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ^b (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Affections hématologiques et lymphatiques				
Anémie	15	4	8	2
Troubles oculaires				
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	20	3	2	0
Troubles visuels	20	0	2	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	41	2	34	2
Diarrhée	37	3	34	2
Vomissements ^c	30	2	16	1
Douleur abdominale ^c	28	4	16	1
Constipation	22	0	7	< 1
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Fatigue ^c	43	3	46	7
Pyrexie ^c	18	4	30	0
Œdème périphérique	13	1	15	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				

Effet indésirable	BRAFTOVI + binimétinib N = 192		Vémurafénib N = 186	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ^b (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Arthralgie ^c	26	< 1	46	6
Myopathie ^c	23	0	22	< 1
Douleur aux extrémités	11	1	13	1
Affections du système nerveux				
Céphalées ^c	22	2	20	< 1
Étourdissements ^c	15	3	4	0
Neuropathie périphérique ^c	12	1	13	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Hyperkératose ^c	23	< 1	50	1
Éruption cutanée ^c	22	1	53	13
Sécheresse cutanée ^c	16	0	26	0
Alopécie ^c	14	0	38	0
Prurit ^c	13	< 1	21	1
Affections vasculaires				
Hémorragie ^c	19	3	9	2
Hypertension	12	6	11	3

a) Grades définis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI

b) Les seuls effets indésirables de grade 4 qui ont été observés dans le groupe BRAFTOVI + binimétinib étaient la fatigue (n = 1), le prurit (n = 1) et l'éruption cutanée (n = 1).

c) Terme qui englobe de nombreux termes privilégiés connexes

L'utilisation de BRAFTOVI en monothérapie accroît le risque de certains effets indésirables de ce médicament, comparativement à son utilisation en association avec le binimétinib. Les effets indésirables suivants ont été observés plus souvent (différence $\geq 5\%$) chez les patients ayant reçu BRAFTOVI en monothérapie à raison de 300 mg 1 fois par jour par voie orale que chez les patients ayant reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib : érythrodysesthésie palmoplantaire (51 % vs 7 %), hyperkératose (57 % vs 23 %), sécheresse cutanée (38 % vs 16 %), érythème (16 % vs 7 %), éruption cutanée (41 % vs 22 %), alopécie (56 % vs 14 %), prurit (31 % vs 13 %), arthralgie (44 % vs 26 %), myopathie (33 % vs 23 %), dorsalgie (15 % vs 9 %), dysgueusie (13 % vs 6 %) et dermatite acnéiforme (8 % vs 3 %).

Cancer colorectal métastatique – traitement de première intention

L'innocuité de BRAFTOVI à 300 mg 1 fois par jour administré en association avec le cétuximab (500 mg/m² toutes les 2 semaines) et mFOLFOX6 a été évaluée chez 231 patients atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* dans le cadre d'un essai de phase III

comparatif avec traitement actif, sans insu et à répartition aléatoire (essai BREAKWATER). Les patients ont été affectés initialement à l'un des groupes de traitements suivants dans un rapport de 1:1:1, puis dans un rapport de 1:1 après l'arrêt du recrutement dans le groupe BRAFTOVI + cétuximab :

- BRAFTOVI à 300 mg par voie orale, 1 fois par jour, en association avec le cétuximab (groupe BRAFTOVI + cétuximab; cessé après la répartition aléatoire de 158 patients);
- BRAFTOVI à 300 mg par voie orale, 1 fois par jour, en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 (groupe BRAFTOVI + cétuximab + mFOLFOX6);
- mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX, tous avec ou sans bévécizumab (groupe témoin).

Dans les deux groupes recevant BRAFTOVI, le cétuximab a été administré à une dose de 500 mg/m² par perfusion intraveineuse (i.v.) toutes les 2 semaines. Les patients du groupe BRAFTOVI + cétuximab + mFOLFOX6 ont reçu mFOLFOX6 toutes les 2 semaines (oxaliplatine à 85 mg/m² en perfusion i.v.; leucovorine à 400 mg/m² en perfusion i.v.; 5-fluorouracile [5-FU] à 400 mg/m² en bolus i.v., puis 5-FU à 2400 mg/m² en perfusion i.v. continue sur une période de 46 à 48 heures) (voir 14. Études cliniques).

Chez les patients du groupe BRAFTOVI + cétuximab + mFOLFOX6 de l'étude BREAKWATER, l'âge médian était de 60 ans; 47,9 % de ces patients étaient de sexe féminin, et 54,7 % avaient un indice fonctionnel ECOG initial de 0. Les données démographiques étaient comparables chez les patients du groupe témoin.

Les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai BREAKWATER : pancréatite, maladie leptoméningée, maladie inflammatoire chronique de l'intestin nécessitant une intervention médicale de même que maladies cardiovasculaires d'importance clinique (p. ex., infarctus du myocarde, syndromes coronariens aigus, insuffisance cardiaque congestive de classe \geq II de la NYHA, allongement de l'intervalle QTcF [\geq 480 ms], antécédents de syndrome du QT allongé), états infectieux évolutifs et dysfonctionnement gastro-intestinal. La durée médiane du traitement a été de 28,1 semaines chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6, et de 20,4 semaines chez les patients qui ont reçu mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX avec ou sans bévécizumab.

Le tableau 7 fait état des effets indésirables observés lors de l'essai BREAKWATER.

Tableau 7 – Effets indésirables survenus chez \geq 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 lors de l'essai BREAKWATER^a

Effet indésirable	BRAFTOVI + cétuximab et mFOLFOX6 N = 231		mFOLFOX6 \pm bévécizumab ou FOLFOXIRI \pm bévécizumab ou CAPOX \pm bévécizumab N = 228	
	Tous grades confondus (%)	Grade \geq 3 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade \geq 3 (%)
Affections hématologiques et lymphatiques				
Anémie ^b	38	11	25	4

Tableau 7 – Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 lors de l’essai BREAKWATER^a

Effet indésirable	BRAFTOVI + cétuximab et mFOLFOX6 N = 231		mFOLFOX6 ± bévaccizumab ou FOLFOXIRI ± bévaccizumab ou CAPOX ± bévaccizumab N = 228	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Affections gastro-intestinales				
Nausées	51	3	48	3
Diarrhée	34	1	47	4
Vomissements	33	4	21	2
Douleur abdominale ^d	26	4	27	1
Constipation	20	< 1	19	< 1
Hausse du taux de lipase	20	15	10	5
Troubles généraux et anomalies au point d’administration				
Fatigue ^e	49	7	38	4
Pyrexie ^f	26	2	14	< 1
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Perte d’appétit	33	2	25	1
Perte pondérale	17	< 1	8	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie ^h	23	1	4	0
Myopathie ⁱ	14	0	7	< 1
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique ^b	62	15	53	6
Céphalées ^c	13	< 1	8	0
Dysgueusie	12	0	14	0
Affections psychiatriques				
Insomnie ⁿ	10	0	7	0

Tableau 7 – Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 lors de l’essai BREAKWATER^a

Effet indésirable	BRAFTOVI + cétuximab et mFOLFOX6 N = 231		mFOLFOX6 ± bévacizumab ou FOLFOXIRI ± bévacizumab ou CAPOX ± bévacizumab N = 228	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^j	31	1	4	0
Alopécie	21	0	10	0
Sécheresse cutanée ^k	17	0	4	0
Dermatite acnéiforme ^l	17	1	1	0
Hyperpigmentation de la peau	17	0	2	0
Prurit	11	0	3	< 1
Affections vasculaires				
Hémorragie ^m	30	3	18	1

- a. Grades définis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI
- b. Le terme « neuropathie périphérique » englobe : dysesthésie liée au froid, dysesthésie, hypoesthésie, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie périphérique sensitive, polyneuropathie.
- c. Le terme « céphalées » englobe : céphalées.
- d. Le terme « douleur abdominale » englobe : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, gêne épigastrique, douleur hépatique.
- e. Le terme « fatigue » englobe : asthénie, fatigue, léthargie.
- f. Le terme « pyrexie » englobe : augmentation de la température corporelle, pyrexie.
- g. Le terme « anémie » englobe : anémie, anémie des maladies chroniques, anémie par carence en vitamine B₁₂, baisse du fer sanguin, diminution de l’hématocrite, baisse du taux d’hémoglobine, anémie ferriprive, diminution du nombre de globules rouges.
- h. Le terme « arthralgie » englobe : arthralgie, raideur articulaire, douleur musculosquelettique.
- i. Le terme « myopathie » englobe : contracture musculaire, trouble musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, gêne musculosquelettique, myalgie, myosite.
- j. Le terme « éruption cutanée » englobe : éruption palpébrale, éruption nodulaire, éruption périnéale, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse.
- k. Le terme « sécheresse cutanée » englobe : sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérodermie, xérose.
- l. Le terme « dermatite acnéiforme » englobe : acné, dermatite acnéiforme.
- m. Le terme « hémorragie » englobe : hémorragie anale, hémorragie conjonctivale, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hématochésies, hématurie, hémoptysie, hémorragie hémorroïdaire, ménorragie, métorragie, hémorragie gastro-intestinale basse, méléna, sang occulte, hématome orbitaire, hémorragie rectale, hémorragie au site de la stomie, hématome sous-dural, hémorragie tumorale, hémorragie ombilicale, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie vaginale.
- n. Le terme « insomnie » englobe : insomnie, insomnie du milieu de la nuit, trouble du sommeil.

Cancer colorectal métastatique – après un traitement antérieur

L'innocuité de BRAFTOVI (à 300 mg 1 fois par jour) administré en association avec le cétuximab (à la dose initiale de 400 mg/m², puis à raison de 250 mg/m² chaque semaine) a été évaluée chez 216 patients atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* dans le cadre d'un essai de phase III comparatif avec traitement actif, sans insu et à répartition aléatoire (essai BEACON CRC).

Les patients ont été répartis de façon aléatoire (rapport de 1:1:1) pour recevoir BRAFTOVI à 300 mg 1 fois par jour en association avec du cétuximab (à la posologie décrite ci-dessus); BRAFTOVI à 300 mg 1 fois par jour en association avec du binimétinib à 45 mg 2 fois par jour et du cétuximab (à la posologie décrite ci-dessus); ou le traitement de comparaison (irinotécan associé à du cétuximab ou FOLFIRI associé à du cétuximab) (voir 14. Études cliniques). L'âge médian des patients du groupe BRAFTOVI + cétuximab était de 61 ans; 47,7 % de ces patients étaient de sexe féminin, et 50,9 % avaient un indice fonctionnel ECOG initial de 0. Les données démographiques étaient comparables chez les patients du groupe témoin. Les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai BEACON CRC : antécédents de syndrome de Gilbert, anomalie de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, allongement de l'intervalle QTc (> 480 ms), hypertension non maîtrisée et signes évocateurs d'une occlusion veineuse rétinienne ou antécédents d'une telle occlusion. La durée médiane de l'exposition au traitement a été de 4,4 mois chez les patients qui ont reçu BRAFTOVI avec le cétuximab et de 1,6 mois chez ceux qui ont reçu l'association irinotécan-cétuximab ou des perfusions de 5-fluorouracile / acide folinique / irinotécan (protocole FOLFIRI) / cétuximab (traitement de comparaison).

Le tableau 8 fait état des effets indésirables observés lors de l'essai BEACON CRC.

Tableau 8 – Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab lors de l’essai BEACON CRC^a

Effet indésirable	BRAFTOVI + cétuximab N = 216		Irinotécan + cétuximab ou FOLFIRI + cétuximab N = 193	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 ^b (%)	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Affections gastro-intestinales				
Nausées	34	< 1	42	1
Diarrhée	33	2	48	10
Douleur abdominale ^c	30	4	32	5
Vomissements	21	1	29	3
Constipation	15	0	18	1
Troubles généraux et anomalies au point d’administration				
Fatigue ^c	51	7	50	8
Pyrexie ^c	17	1	15	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Perte d’appétit	27	1	27	3
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie ^c	27	< 1	3	0
Myopathie ^c	15	< 1	4	0
Douleur aux extrémités	10	0	< 1	0
Dorsalgie	10	< 1	12	1
Affections du système nerveux				
Céphalées ^c	20	0	3	0
Neuropathie périphérique ^c	12	1	6	0
Affections psychiatriques				
Insomnie ^c	13	0	6	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée	11	< 1	9	3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Dermatite acnéiforme	29	< 1	39	3
Éruption cutanée ^c	26	0	26	2
Prurit ^c	14	0	6	0
Nævus mélanique	14	0	0	0
Sécheresse cutanée ^c	13	0	12	< 1
Affections vasculaires				
Hémorragie ^c	19	2	9	0

- a) Grades définis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI
- b) Le seul effet indésirable de grade 4 a été l'hypersensibilité (n = 1). Le seul effet indésirable de grade 5 a été l'hémorragie (n = 1).
- c) Terme qui englobe de nombreux termes privilégiés connexes

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Mélanome non résecable ou métastatique

Les autres effets indésirables d'importance clinique qui sont survenus chez < 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib dans le cadre de l'essai COLUMBUS sont les suivants :

- Affections gastro-intestinales : *pancréatite (1,0 %)*
- Affections du système immunitaire : *réaction d'hypersensibilité au médicament (3,6 %)*
- Affections du système nerveux : *parésie faciale (1,0 %)*
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *panniculite (1,6 %), photosensibilité (4,2 %)*

Cancer colorectal métastatique – après un traitement antérieur

Les autres effets indésirables d'importance clinique qui sont survenus chez < 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab sont les suivants :

- Affections cardiaques : *tachycardie (5,6 %)*
- Troubles oculaires : *vision trouble (3,7 %)*
- Affections gastro-intestinales : *pancréatite (0,5 %)*
- Affections du système immunitaire : *réaction d'hypersensibilité au médicament (1,4 %)*
- Affections du rein et des voies urinaires : *atteinte rénale aiguë (1,9 %)*

Cancer colorectal métastatique – traitement de première intention

Les autres effets indésirables d'importance clinique qui sont survenus chez < 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 lors de l'étude BREAKWATER sont les suivants :

- Affections gastro-intestinales : *pancréatite^a (0,4 %)*
- Affections du système immunitaire : *réaction d'hypersensibilité au médicament^a (7,8 %)*
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : *douleur aux membres^a (7,8 %)*
- Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes) : *nævus mélanique (4,3 %), papillome cutané^a (2,6 %), mélanome malin^a (0,4 %), carcinome épidermoïde de la peau^a (0,4 %)*
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *hyperkératose^a (3,0 %)*

a) Terme qui englobe de nombreux termes privilégiés connexes.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données des études cliniques

Le tableau 9, le tableau 10 et le tableau 11 font état respectivement des anomalies décelées dans les résultats d'analyses lors de l'essai COLUMBUS, de l'essai BREAKWATER et de l'essai BEACON CRC.

Tableau 9 – Anomalies des résultats d’analyses observées chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le binimétinib lors de l’essai COLUMBUS (tous grades confondus)^a

Anomalies des résultats d’analyses	BRAFTOVI + binimétinib N = 192		Vémurafénib N = 186	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Résultats hématologiques				
Baisse du taux d’hémoglobine	37	4	34	2
Baisse du nombre de leucocytes	13	0	10	< 1
Baisse du nombre de lymphocytes	13	2	30	7
Baisse du nombre de neutrophiles	13	3	5	< 1
Résultats biochimiques				
Hausse du taux de créatinine	93	4	92	1
Hausse du taux de gamma- glutamyltranspeptidase	45	12	34	5
Hausse du taux d’ALAT	29	6	27	2
Hausse du taux d’ASAT	27	3	24	2
Hausse du taux de glucose	28	5	20	3
Hausse du taux de phosphatase alcaline	21	< 1	36	2
Baisse du taux de sodium	18	4	15	< 1
Hausse du taux de magnésium	10	1	26	< 1

a) Grades définis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI

Tableau 9 – Anomalies des résultats d’analyses observées chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 lors de l’essai BREAKWATER (tous grades confondus)^a

Anomalies des résultats d’analyses ^b	BRAFTOVI + cétuximab et mFOLFOX6		mFOLFOX6 ± bévacicumab ou FOLFOXIRI ± bévacicumab ou CAPOX ± bévacicumab	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Résultats hématologiques				
Augmentation du temps de céphaline activée (TCA)	57	3	38	1
Baisse du taux d’hémoglobine	60	13	47	5
Hausse du RIN	39	1	20	1
Baisse du nombre de neutrophiles	63	36	60	34
Baisse du nombre de plaquettes	60	1	50	2
Baisse du nombre de leucocytes	62	12	54	7
Résultats biochimiques				
Hausse du taux d’alanine aminotransférase	38	1	40	2
Baisse du taux d’albumine	36	0	24	1
Hausse du taux de phosphatase alcaline	31	2	31	1
Hausse du taux d’aspartate aminotransférase	36	1	35	2
Hausse de la bilirubinémie	11	1	7	1
Baisse du taux de calcium	24	4	16	2
Hausse du taux de créatinine	64	1	67	1
Baisse du taux de glucose	12	0	8	0
Hausse du taux de glucose	49	11	35	2
Hausse du taux de lipase	82	51	54	25
Baisse du taux de magnésium	23	1	11	1
Baisse du taux de potassium	33	4	19	4
Hausse du taux de potassium	15	0	10	0
Baisse du taux de sodium	19	2	13	4

a) Grades définis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI

b) Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 220 à 227 en fonction du nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur initiale et au moins une valeur obtenue après le traitement.

Tableau 10 – Anomalies des résultats d’analyses observées chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu BRAFTOVI en association avec le cétuximab lors de l’essai BEACON CRC (tous grades confondus)^a

Anomalies des résultats d’analyses	BRAFTOVI + cétuximab N = 216		Irinotécan + cétuximab ou FOLFIRI + cétuximab N = 193	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Résultats hématologiques				
Baisse du taux d’hémoglobine	32	4	44	4
Baisse du nombre de lymphocytes	23	7	31	5
Augmentation du temps de céphaline activée (TCA)	12	< 1	7	< 1
Résultats biochimiques				
Hausse du taux de créatinine	51	2	34	1
Baisse du taux de magnésium	19	0	20	< 1
Hausse du taux de phosphatase alcaline	17	4	26	6
Hausse du taux d’ALAT	17	0	26	3
Baisse du taux d’albumine	16	0	23	0
Hausse du taux d’ASAT	14	1	20	2
Baisse du taux de potassium	12	3	29	5
Baisse du taux de sodium	10	2	11	2

a) Grades définis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions indésirables cutanées sévères, dont syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux et pustulose exanthématique aiguë généralisée

9. Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effets d’autres médicaments sur BRAFTOVI (encorafénib)

Inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A4

L’administration concomitante de BRAFTOVI et d’un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4 entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de l’encorafénib, ce qui risque d’accroître

les effets indésirables de ce dernier. Éviter d'utiliser un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4 pendant le traitement par BRAFTOVI. Si cette utilisation concomitante est inévitable, modifier la dose de BRAFTOVI en suivant les recommandations en la matière (*voir 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4

L'administration concomitante de BRAFTOVI et d'un inducteur puissant ou modéré de la CYP3A4 peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'encorafénib et amoindrir de ce fait l'efficacité de ce dernier. Éviter d'administrer un inducteur puissant ou modéré de la CYP3A4 en même temps que BRAFTOVI.

Effet de BRAFTOVI sur d'autres médicaments

Substrats de la CYP3A4 sensibles

BRAFTOVI est un inducteur puissant de la CYP3A4 à l'état d'équilibre. L'emploi concomitant de BRAFTOVI et de substrats de la CYP3A4 peut donc entraîner une diminution de la concentration des substrats de la CYP3A4 (dont font partie les contraceptifs hormonaux) et, de ce fait, en amoindrir l'efficacité. Éviter l'administration concomitante si une diminution minime de la concentration du substrat de la CYP3A4 risque d'entraîner un échec thérapeutique. Si cette utilisation concomitante est inévitable, modifier la dose du substrat en suivant les recommandations formulées dans la monographie (*voir 7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive, Risque tératogène*).

Substrats sensibles de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ou de la BCRP

L'administration concomitante de BRAFTOVI et de substrats sensibles des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP, pour *organic anion transporting polypeptide*) 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3) ou de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, pour *breast cancer resistance protein*) peut entraîner une augmentation de la concentration et, par conséquent, de la toxicité de ces agents. Il faut exercer une surveillance étroite des patients et envisager un ajustement de la dose du substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ou de la BCRP conformément aux monographies respectives.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

BRAFTOVI est associé à un allongement de l'intervalle QTc qui est fonction de la dose. Éviter d'administrer BRAFTOVI en même temps que des médicaments dont on sait qu'ils peuvent allonger l'intervalle QT/QTc (*voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire*).

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 11 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Catégorie / dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs puissants de la CYP3A (p. ex., itraconazole, posaconazole, clarithromycine, télichromycine, ritonavir, cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir, télaprévir)</p> <p>Inhibiteurs modérés de la CYP3A (p. ex., ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil et amprénavir)</p>	EC	Après l'administration concomitante d'une dose unique de 50 mg de BRAFTOVI (0,1 fois la dose recommandée) et d'un inhibiteur puissant (posaconazole) ou modéré (diltiazem) de la CYP3A4, l'aire sous la courbe (ASC) de l'encorafénib a respectivement triplé et doublé, et la concentration maximale (C _{max}) de ce médicament a augmenté respectivement de 68 % et de 45 %.	Éviter d'utiliser un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4 pendant le traitement par BRAFTOVI. Si cette utilisation concomitante est inévitable, modifier la dose de BRAFTOVI en suivant les recommandations en la matière (<i>voir</i> 4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique).
Inducteurs puissants de la CYP3A (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampine et millepertuis)	T	Les effets de l'administration concomitante d'un inducteur puissant de la CYP3A4 et de l'encorafénib sur l'exposition à ce dernier n'ont pas été étudiés. Dans les essais cliniques, les taux d'exposition à l'encorafénib mesurés à l'état d'équilibre étaient plus faibles que ceux mesurés après l'administration de la première dose de BRAFTOVI, ce qui indique une auto-induction de la CYP3A4.	Éviter d'administrer un inducteur puissant de la CYP3A4 en même temps que BRAFTOVI.

Catégorie / dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs modérés de la CYP3A (p. ex., bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil et nafcilline)	EC	L'administration de doses répétées de BRAFTOVI à 450 mg 1 fois par jour et de binimétinib à 45 mg 2 fois par jour en concomitance avec du modafinil (un inducteur modéré de la CYP3A4) a diminué de 24 % et de 20 %, respectivement, l'ASC et la C _{max} de l'encorafénib à l'état d'équilibre, par rapport à l'administration de BRAFTOVI seul.	Éviter d'administrer un inducteur modéré de la CYP3A4 en même temps que BRAFTOVI. Si cette utilisation concomitante est inévitable, aucune modification de la dose de l'encorafénib n'est recommandée.
Substrats sensibles de la CYP3A4 (p. ex., contraceptifs hormonaux, atorvastatine et midazolam)	EC	L'administration concomitante de BRAFTOVI et de substrats sensibles de la CYP3A4 peut se traduire par une augmentation de la toxicité ou une diminution de l'efficacité de ces agents. L'administration de doses répétées de BRAFTOVI à 450 mg 1 fois par jour et de binimétinib à 45 mg 2 fois par jour a diminué de 82 % et de 74 %, respectivement, l'ASC et la C _{max} d'une dose unique de 2 mg de midazolam administrée par voie orale.	Éviter l'administration concomitante de BRAFTOVI et d'un substrat de la CYP3A4 si une diminution minimale de la concentration du substrat de la CYP3A4 risque d'entraîner un échec thérapeutique. Si cette utilisation concomitante est inévitable, modifier la dose du substrat en suivant les recommandations formulées dans la monographie (<i>voir</i> 7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive, Risque tératogène).
Substrats sensibles de la CYP1A2 (p. ex., caféine)	EC	L'administration de doses répétées de BRAFTOVI à 450 mg 1 fois par jour et de binimétinib à 45 mg 2 fois par jour a augmenté de 27 % et de 13 %, respectivement, l'ASC et la C _{max} d'une dose unique de 50 mg de caféine.	L'administration concomitante de BRAFTOVI et de substrats de la CYP1A2 impose la prudence. Exercer une surveillance étroite des patients afin de détecter tout effet indésirable.

Catégorie / dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats sensibles de la CYP2C19 (p. ex., oméprazole)	EC	L'administration de doses répétées de BRAFTOVI à 450 mg 1 fois par jour et de binimétinib à 45 mg 2 fois par jour a augmenté de 17 % l'ASC d'une dose unique de 20 mg d'oméprazole administrée par voie orale et n'a eu aucun effet sur la C _{max} .	L'administration concomitante de BRAFTOVI et de substrats sensibles de la CYP2C19 peut se traduire par une augmentation de la toxicité ou une diminution de l'efficacité de ces agents.
Substrats sensibles de la CYP2B6 (p. ex., bupropion)	EC	L'administration de doses répétées de BRAFTOVI à 450 mg 1 fois par jour et de binimétinib à 45 mg 2 fois par jour a diminué de 26 % et de 25 %, respectivement, l'ASC et la C _{max} d'une dose unique de 75 mg de bupropion.	L'administration concomitante de BRAFTOVI et de substrats sensibles de la CYP2B6 peut se traduire par une augmentation de la toxicité ou une diminution de l'efficacité de ces agents.
Substrats sensibles de la CYP2C9 (p. ex., losartan)	EC	L'administration de doses répétées de BRAFTOVI à 450 mg 1 fois par jour et de binimétinib à 45 mg 2 fois par jour a diminué de 28 % le rapport des concentrations du métabolite E3174 et de losartan dans l'urine après l'administration orale d'une dose unique de 25 mg de losartan.	L'administration concomitante de BRAFTOVI et de substrats sensibles de la CYP2C9 peut se traduire par une augmentation de la toxicité ou une diminution de l'efficacité de ces agents.
Médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (p. ex., amiodarone et furosémide)	EC	BRAFTOVI est associé à un allongement de l'intervalle QTc qui est fonction de la dose.	Éviter d'administrer BRAFTOVI en même temps que des médicaments dont on sait qu'ils peuvent allonger l'intervalle QT/QTc (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Catégorie / dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ou de la BCRP (p. ex., rosuvastatine)	EC	L'administration de doses répétées d'encorafénib à 450 mg 1 fois par jour et de binimétinib à 45 mg 2 fois par jour en concomitance avec une dose unique de rosuvastatine (un substrat sensible de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la BCRP) a augmenté de 2,7 fois et de 1,6 fois, respectivement, la C _{max} et l'ASC de la rosuvastatine.	L'administration concomitante de BRAFTOVI et de substrats de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ou de la BCRP impose la prudence. Exercer une surveillance étroite des patients afin de détecter tout effet indésirable et envisager un ajustement de la dose du substrat.

EC : essai clinique; T : théorique

Études cliniques

Effets des agents réducteurs de l'acidité gastrique sur l'encorafénib : L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (rabéprazole) et de l'encorafénib n'a eu aucun effet sur l'ASC ou la C_{max} de l'encorafénib.

Les effets de divers agents administrés avec l'encorafénib et le binimétinib chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF*, ou de toute autre tumeur solide de stade avancé, ont été évalués dans le cadre d'une étude ouverte de phase I sur les interactions médicament-médicament; les résultats sont présentés au tableau 10. L'administration de doses répétées de BRAFTOVI à 450 mg 1 fois par jour et de binimétinib à 45 mg 2 fois par jour n'a pas eu d'effet sur le rapport des concentrations de dextrorphan et de dextrométhorphan dans l'urine après l'administration orale d'une dose unique de 30 mg de dextrométhorphan (un substrat sensible de la CYP2D6).

Traitement d'association : L'administration concomitante de BRAFTOVI (inhibiteur de l'UGT1A1) et du binimétinib (substrat de l'UGT1A1) n'a eu aucun effet sur l'exposition à ce dernier.

Aucune différence pharmacocinétique d'importance clinique n'a été relevée à la suite de l'administration concomitante de BRAFTOVI et du cétuximab aux doses recommandées.

Études in vitro

Effets de l'encorafénib sur les substrats des isoenzymes du CYP / du système UGT : L'encorafénib est un inhibiteur réversible de l'UGT1A1, de la CYP1A2, de la CYP2B6, de la CYP2C8/CYP2C9, de la CYP2D6 et de la CYP3A, et un inhibiteur de la CYP3A4 dont les effets dépendent du temps lorsqu'il atteint une concentration plasmatique d'importance clinique. L'encorafénib a induit la CYP1A2, la CYP2B6, la CYP2C9 et la CYP3A4 après avoir atteint des concentrations plasmatiques d'importance clinique.

Effets des protéines de transport sur l'encorafénib : L'encorafénib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). En revanche, il n'est pas un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), de la

protéine associée à une multirésistance aux médicaments (MRP2), des polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3, ni du transporteur de cations organiques OCT1 lorsqu'il atteint des concentrations plasmatiques d'importance clinique.

Effets de l'encorafénib sur les protéines de transport : L'encorafénib a inhibé la P-gp, les transporteurs OCT1 et OCT2 et les transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3, mais il n'a pas inhibé la protéine MRP2 après avoir atteint des concentrations plasmatiques d'importance clinique.

9.5 Interactions médicament-aliment

Le patient doit éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant le traitement par BRAFTOVI, car ces aliments contiennent des inhibiteurs de la CYP3A4 et pourraient donc faire augmenter la concentration plasmatique de l'encorafénib.

BRAFTOVI peut être pris avec ou sans nourriture (*voir* 10.3 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas étudié si l'encorafénib interagissait avec des plantes médicinales. Il faut éviter l'utilisation concomitante de BRAFTOVI avec du millepertuis, car cette plante médicinale est un inducteur puissant de la CYP3A4 et pourrait causer une diminution de la concentration plasmatique de l'encorafénib.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi si l'encorafénib influait sur les résultats d'examens de laboratoire.

10. Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'encorafénib est un inhibiteur de protéine kinase qui cible la protéine BRAF^{V600E} et les protéines BRAF et CRAF de type sauvage à des CI₅₀ de 0,35, 0,47 et 0,3 nM, respectivement, dans des systèmes acellulaires *in vitro*. Les mutations du gène *BRAF*, telles que la mutation V600E, peuvent entraîner une activation constitutive des BRAF kinases susceptible de stimuler la croissance des cellules tumorales. De plus, aux concentrations pouvant être atteintes lors de l'utilisation clinique ($\leq 0,9 \mu\text{M}$), l'encorafénib a pu se lier *in vitro* à d'autres kinases, telles que JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 et STK36, et réduire le taux de liaison de ces kinases à leur ligand.

In vitro, l'encorafénib a inhibé la croissance de lignées de cellules tumorales porteuses des mutations V600E, V600D et V600K du gène *BRAF*. L'encorafénib a induit une régression tumorale associée à une inhibition de la voie RAF/MEK/ERK chez des souris à qui on avait inoculé des cellules tumorales porteuses de la mutation V600E du gène *BRAF*.

Mélanome : association encorafénib-binimétinib

L'encorafénib et le binimétinib ciblent deux protéines kinase distinctes de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. Comparativement à l'utilisation de l'encorafénib ou du binimétinib en monothérapie, l'administration concomitante de ces deux médicaments s'est traduite par une augmentation de l'activité antiproliférative *in vitro* à l'égard des lignées cellulaires porteuses d'une mutation du gène *BRAF* et par une augmentation de l'activité antitumorale (soit une plus grande inhibition de la croissance tumorale) lors des études menées sur des souris ayant reçu une xénotransplantation de mélanome humain porteur de la mutation V600E du gène *BRAF*. En outre, l'association de l'encorafénib et du binimétinib a retardé l'apparition d'une résistance chez les souris ayant reçu une xénotransplantation de mélanome humain porteur de

la mutation V600E du gène *BRAF* comparativement à l'utilisation de l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie.

CCR métastatique : association encorafénib-cétuximab

On a découvert que l'un des mécanismes de résistance du CCR exprimant la mutation V600E du gène *BRAF* aux inhibiteurs de BRAF était l'induction par le récepteur de l'EGF de l'activation de la voie MAPK. Or, il a été démontré que ce mécanisme pouvait être contré par les associations d'un inhibiteur de BRAF et d'agents ciblant le récepteur de l'EGF, dans des modèles non cliniques. In vitro, comparativement à l'utilisation de l'encorafénib en monothérapie, l'administration concomitante d'encorafénib et d'inhibiteurs du récepteur de l'EGF ou de c-MET s'est traduite par une plus grande capacité à bloquer la prolifération du CCR porteur d'une mutation du gène *BRAF*.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude n'a été menée expressément en vue d'évaluer le risque d'allongement de l'intervalle QT associé à BRAFTOVI (encorafénib). BRAFTOVI est associé à un allongement de l'intervalle QTc qui est fonction de la dose. D'après une analyse de la tendance centrale des données sur l'intervalle QTc effectuée dans le cadre d'une étude menée auprès d'adultes atteints d'un mélanome, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF (Δ QTcF) observée par rapport au départ après l'administration de la dose recommandée de BRAFTOVI en association avec le binimétinib a été de 18 ms (IC à 90 % : 14-22 ms) (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'encorafénib ont été étudiées chez des sujets en bonne santé et chez des patients porteurs de tumeurs solides, y compris des patients atteints d'un mélanome cutané avancé et non résécable ou métastatique porteur d'une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF*. Après l'administration d'une dose unique d'encorafénib comprise entre 50 et 700 mg, l'exposition générale à cet agent était proportionnelle à la dose. Après l'administration unique quotidienne de l'encorafénib à des doses comprises entre 50 et 800 mg, l'exposition générale à cet agent était inférieure à une exposition proportionnelle à la dose. L'état d'équilibre a été atteint en 15 jours, et à ce stade, l'exposition à l'encorafénib était 50 % plus faible que celle observée le premier jour de l'administration de cet agent; la variabilité interindividuelle (exprimée sous la forme d'un coefficient de variation en pourcentage [CV %]) de l'ASC était de 12 à 69 %.

Absorption : Après l'administration d'une dose orale d'encorafénib, le temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max} (T_{max}) médian est de 2 heures. Au moins 86 % de la dose est absorbée.

Effet des aliments

L'administration d'une dose unique de 100 mg de BRAFTOVI (0,2 fois la dose recommandée) avec un repas hypercalorique riche en matières grasses (contenant à peu près 150 calories provenant de protéines, 350 calories provenant de glucides et 500 calories provenant de lipides) a entraîné une diminution de 36 % de la C_{max} moyenne de l'encorafénib, mais n'a eu aucun effet sur l'ASC de cet agent.

Distribution : L'encorafénib se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 86 % in vitro. Le rapport entre les concentrations sanguine et plasmatique du médicament est de 0,58. La moyenne géométrique (CV %) du volume apparent de distribution est de 164 L (70 %).

Métabolisme : La principale voie métabolique empruntée par l'encorafénib est la N-désalkylation, et dans les microsomes hépatiques humains, la CYP3A4 est la principale isoenzyme (83 %) qui contribue à la clairance totale du médicament par les voies oxydatives, suivie par la CYP2C19 (16 %) et la CYP2D6 (1 %).

Élimination : L'encorafénib a une demi-vie terminale ($t_{1/2}$) moyenne (CV %) de 3,5 heures (17 %), et sa clairance apparente est de 14 L/h (54 %) le premier jour, avant d'atteindre 32 L/h (59 %) à l'état d'équilibre, ce qui semble indiquer une auto-induction. Après l'administration orale d'une dose unique de 100 mg d'encorafénib radiomarqué, 47 % de la dose administrée ont été récupérés dans les fèces (dont 5 % sous forme inchangée), et 47 %, dans les urines (dont 2 % sous forme inchangée).

Populations et états pathologiques particuliers

L'âge (19 à 89 ans), le sexe et le poids corporel (42 à 168 kg) n'exercent aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'encorafénib. Les effets de la race ou du groupe ethnique sur la pharmacocinétique de l'encorafénib n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique : Selon les résultats d'une étude clinique portant expressément sur le sujet, l'exposition totale à l'encorafénib a été de 25 % plus élevée dans les cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) que chez les sujets dont la fonction hépatique était normale. Il s'ensuit donc une augmentation de 55 % de l'exposition à l'encorafénib libre.

La pharmacocinétique de l'encorafénib n'a pas fait l'objet d'une évaluation clinique en cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh). Étant donné que l'encorafénib est principalement métabolisé et éliminé par le foie, il est possible que l'exposition à cet agent soit plus élevée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère qu'en cas d'insuffisance hépatique légère.

Insuffisance rénale : L'encorafénib est très peu éliminé par les reins. Aucune étude clinique en bonne et due forme n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur le profil pharmacocinétique de l'encorafénib. Une analyse populationnelle de pharmacocinétique n'a fait ressortir aucune tendance claire quant à la clairance apparente (Cl/F) de l'encorafénib chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de 60 à 90 mL/min/1,73 m²) ou modérée (TFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²), comparativement à ceux dont la fonction rénale était normale (TFGe \geq 90 mL/min/1,73 m²). Une légère diminution (\leq 5 %) de la Cl/F est à prévoir en cas d'insuffisance légère ou modérée, mais il est peu probable qu'elle ait une incidence clinique. La pharmacocinétique de l'encorafénib n'a pas été étudiée chez les patients qui ont une insuffisance rénale sévère.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver ce médicament à une température comprise entre 15 et 30 °C. Ne pas utiliser si le sceau de sécurité sous le capuchon est absent ou a été brisé. Remettre ce médicament au patient dans son emballage d'origine. Ne pas enlever le dessiccant. Craint l'humidité. Garder le contenant hermétiquement fermé.

12. Instructions particulières de manipulation du produit

Éliminer le produit médicinal inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

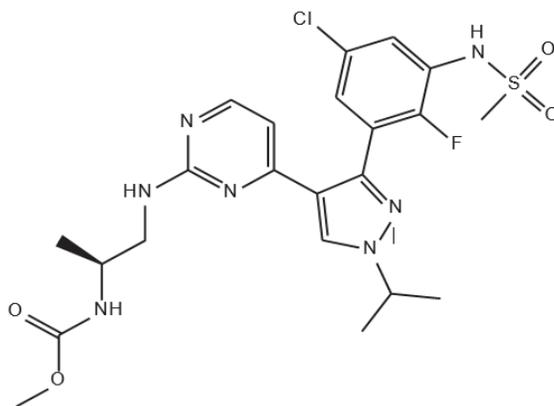
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : encorafénib

Nom chimique : *N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(méthanesulfonamido)phényl]-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate de méthyle

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire est $C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$, et la masse moléculaire est de 540 daltons.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'encorafénib est une poudre blanche ou blanc cassé. En milieu aqueux, l'encorafénib est légèrement soluble à un pH de 1, très légèrement soluble à un pH de 2 ou 3, et pratiquement insoluble à un pH ≥ 4 .

14. Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Essai COLUMBUS – Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène BRAF

Tableau 12 – Résumé du plan de l'essai clinique sur le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600E ou V600K du gène BRAF

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie; voie d'administration	Nombre de sujets (n)
COLUMBUS	Essai comparatif avec traitement actif, multicentrique, sans insu et à répartition aléatoire	BRAFTOVI (450 mg 1 f.p.j.) + binimétinib (45 mg 2 f.p.j.); voie orale	n = 192
		BRAFTOVI (300 mg 1 f.p.j.); voie orale	n = 194
		Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.); voie orale	n = 191

L'efficacité et l'innocuité de BRAFTOVI (encorafénib) en association avec le binimétinib ont été comparées à celles du vémurafénib dans le cadre d'un essai de phase III comparatif avec traitement actif, multicentrique et multinational, sans insu et à répartition aléatoire (essai COLUMBUS). Pour être admis à cet essai, les patients devaient être atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF* mise en évidence par un test de dépistage des mutations du gène *BRAF*. Ils pouvaient déjà avoir reçu une immunothérapie adjuvante ainsi qu'une immunothérapie pour le traitement d'un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique. En revanche, les traitements antérieurs par un inhibiteur de BRAF ou par un inhibiteur de MEK étaient interdits. Lors de la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction du stade de leur mélanome selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (stades IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b vs stade IVM1c), de leur indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs 1) et de l'utilisation antérieure d'une immunothérapie pour le traitement d'un mélanome non résecable ou métastatique (oui ou non). La population en intention de traiter (IT) était composée de tous les patients soumis à la répartition aléatoire.

Les patients ont été répartis aléatoirement (selon un rapport de 1:1:1) pour recevoir BRAFTOVI à raison de 450 mg 1 fois par jour en association avec le binimétinib à raison de 45 mg 2 fois par jour (BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib), BRAFTOVI à raison de 300 mg 1 fois par jour ou le vémurafénib à raison de 960 mg 2 fois par jour. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Seuls les résultats observés dans le groupe ayant reçu la posologie approuvée (BRAFTOVI à 450 mg administré en association avec le binimétinib à 45 mg) sont présentés.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité ayant servi à comparer le traitement par BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib au traitement par le vémurafénib était la survie sans progression (SSP) selon une évaluation centrale indépendante effectuée à l'insu. Les autres paramètres d'efficacité de l'essai comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR), qui ont fait l'objet d'une évaluation centrale.

Tableau 13 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patients (essai COLUMBUS)

	BRAFTOVI (450 mg 1 f.p.j.) + binimétinib (45 mg 2 f.p.j.) N = 192	Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.) N = 191
Âge (ans) Médiane (min.-max.)	57,0 (20-89)	56,0 (21-82)
Groupe d'âge, n (%)		
< 65	132 (68,8)	140 (73,3)
≥ 65	60 (31,3)	51 (26,7)
Sexe, n (%)		
Féminin	77 (40,1)	80 (41,9)
Masculin	115 (59,9)	111 (58,1)
Race, n (%)		
Blancs	181 (94,3)	166 (86,9)
Asiatiques	5 (2,6)	8 (4,2)
Autochtones	0	2 (1,0)
Autre/inconnue/manquante	6 (3,1)	15 (7,8)
Mutation du gène <i>BRAF</i>, n (%)		
V600E	170 (88,5)	168 (88,0)
V600K	22 (11,5)	22 (11,5)
V600E et V600K	0	1 (0,5)
Indice fonctionnel ECOG au début de l'étude, n (%)		
0	136 (70,8)	140 (73,3)
1	56 (29,2)	51 (26,7)
Traitement antinéoplasique antérieur, n (%)		
Médicament	62 (32,3)	59 (30,9)
Intervention chirurgicale	146 (76,0)	157 (82,2)
Radiothérapie	30 (15,6)	25 (13,1)
Antécédents d'immunothérapie^a, n (%)		
Oui	57 (29,7)	57 (29,8)
Non	43 (70,3)	43 (70,2)
Stade lors de l'admission à l'étude, n (%)		
IIIB/IIIC		
IVM1a/M1b	9 (4,7)	11 (5,7)
IVM1c et hausse du taux de LDH	60 (31,2)	55 (28,8)

	BRAFTOVI (450 mg 1 f.p.j.) + binimétinib (45 mg 2 f.p.j.) N = 192	Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.) N = 191
IVM1c et taux de LDH normal	50 (26,0) 73 (38,0)	36 (18,8) 89 (46,6)
Nombre d'organes touchés au début de l'étude^b, n (%)		
1	47 (24,5)	45 (23,6)
2	58 (30,2)	59 (30,9)
3	45 (23,4)	42 (22,0)
> 3	42 (21,9)	45 (23,6)
Taux de LDH au début de l'étude^c, n (%)		
Faible	0	0
Normal	137 (71,4)	139 (72,8)
Élevé	55 (28,6)	52 (27,2)

a) Pour le traitement des métastases ou à titre adjuvant. Les interférons/interleukines sont les agents auxquels on avait recouru le plus souvent; 7 patients avaient reçu de l'ipilimumab et 1 patient, des anti-PD1/anti-PD-L1. b) Pour les patients dont le cancer avait atteint le stade IIIB ou IIIC lors de l'admission à l'étude, le nombre d'organes touchés au début de l'étude est égal à 1 (la peau). c) Les catégories « faible » et « élevé » sont établies à partir de la gamme des valeurs normales établies.

BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP (paramètre principal) comparativement au vémurafénib. Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au tableau 15 et illustrés par la figure 1.

Tableau 14 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'essai COLUMBUS

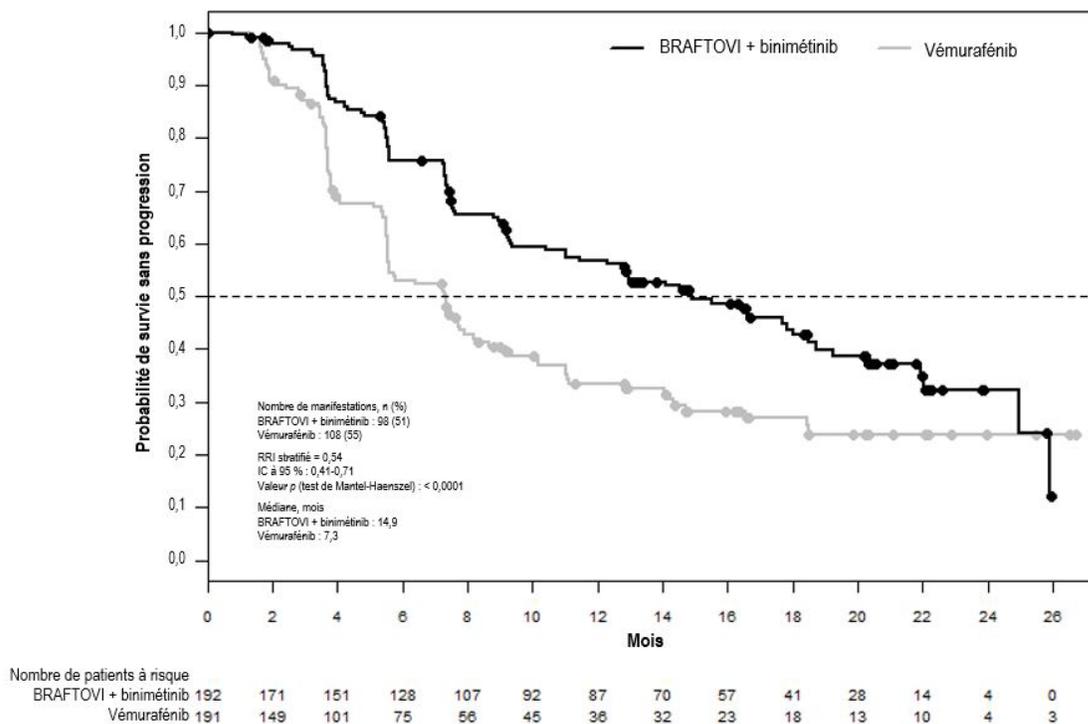
	BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib N = 192	Vémurafénib N = 191
Survie sans progression		
Nombre de manifestations (%)	98 (51)	106 (55)
Progression de la maladie	88 (46)	104 (54)
Décès	10 (5)	2 (1)
SSP médiane (IC à 95 %), mois	14,9 (11-18,5)	7,3 (5,6-8,2)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,54 (0,41-0,71)	
Valeur p^b	< 0,0001	
Survie globale^c		
Nombre de manifestations (%)	105 (55)	127 (67)
SG médiane (IC à 95 %), mois	33,6 (24,4-39,2)	16,9 (14,0-24,5)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,61 (0,47-0,79)	
Taux de réponse globale		
Répondeurs (TRG, %)	121 (63 %)	77 (40 %)
IC à 95 %	56-70 %	33-48 %
RC	8 %	6 %
RP	55 %	35 %

	BRAFTOVI administré en association avec le binimétinib N = 192	Vémurafénib N = 191
DR		
DR médiane (IC à 95 %), mois	16,6 (12,2-20,4)	12,3 (6,9-16,9)

DR : durée de la réponse; IC : intervalle de confiance; NE : non estimable; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; RRI : rapport des risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse globale

- Estimé au moyen d'un modèle de régression à risques proportionnels de Cox et corrigé en fonction des facteurs de stratification suivants : stade selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (stades IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b vs stade IVM1c) et indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs 1)
- Calculée au moyen d'un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction des mêmes facteurs
- Analyse provisoire réalisée à partir des données colligées 17,6 mois après l'analyse de la SSP

Figure 1 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression lors de l'essai COLUMBUS



CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* – traitement de première intention

Tableau 15 – Résumé du plan de l'essai clinique sur le CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*, traitement de première intention

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie; voie d'administration	Nombre de sujets (n)
BREAKWATER	Essai comparatif avec traitement actif, multicentrique, sans insu et à répartition aléatoire	BRAFTOVI (300 mg 1 f.p.j.) + cétuximab; voie orale / voie i.v.	n = 158
		BRAFTOVI (300 mg 1 f.p.j.) + cétuximab + mFOLFOX6; voie orale / voie i.v. / voie i.v.	n = 236
		mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX tous avec ou sans bévacicumab; tous par voie i.v. (sauf la capécitabine dans le schéma CAPOX : voie orale)	n = 243

L'emploi de BRAFTOVI en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 a été évalué au cours d'un essai comparatif avec traitement actif de phase III, multicentrique, sans insu et à répartition aléatoire (BREAKWATER). Pour être admissibles à cet essai, les patients devaient être atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* objectivée au moyen de la trousse theascreen BRAF V600E RGQ PCR de Qiagen. Les autres principaux critères d'admissibilité étaient les suivants : aucun traitement antérieur à action générale contre le cancer métastatique, aucun traitement antérieur par tout inhibiteur sélectif de BRAF ou du récepteur de l'EGF, tumeur non associée à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements sauf en cas d'inadmissibilité à un traitement par des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, et indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1) et de la région (États-Unis/Canada ou Europe ou reste du monde).

Les patients ont été affectés initialement à l'un des groupes de traitements suivants dans un rapport 1:1:1, puis dans un rapport 1:1 après l'arrêt de l'inscription au groupe BRAFTOVI + cétuximab :

- BRAFTOVI à 300 mg par voie orale, 1 fois par jour, en association avec le cétuximab (groupe BRAFTOVI + cétuximab; cessé après la répartition aléatoire de 158 patients);
- BRAFTOVI à 300 mg par voie orale, 1 fois par jour, en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 (groupe BRAFTOVI + cétuximab + mFOLFOX6);
- mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX, tous avec ou sans bévacicumab (groupe témoin).

Dans les deux groupes recevant BRAFTOVI, le cétuximab a été administré à une dose de 500 mg/m² par perfusion intraveineuse (i.v.) toutes les 2 semaines. Les patients du groupe BRAFTOVI + cétuximab + mFOLFOX6 ont reçu mFOLFOX6 toutes les 2 semaines (oxaliplatine à 85 mg/m² en perfusion i.v.; leucovorine à 400 mg/m² en perfusion i.v.; 5-fluorouracile [5-FU] à 400 mg/m² en bolus i.v., puis 5-FU à 2400 mg/m² en perfusion i.v. continue sur une période de 46 à 48 heures).

Les patients du groupe témoin ont reçu l'un des schémas suivants : mFOLFOX6 toutes les 2 semaines (oxaliplatine à 85 mg/m² en perfusion i.v.; leucovorine à 400 mg/m² en perfusion i.v.; 5-FU à 400 mg/m²

en bolus i.v., puis 5-FU à 2400 mg/m² en perfusion i.v. continue sur une période de 46 à 48 heures), CAPOX toutes les 3 semaines (oxaliplatine à 130 mg/m² en perfusion i.v.; capécitabine à 1000 mg/m² en comprimés pris par voie orale 2 f.p.j. les jours 1 à 14) ou FOLFOXIRI toutes les 2 semaines (irinotécan à 165 mg/m² en perfusion i.v.; oxaliplatine à 85 mg/m² en perfusion i.v.; leucovorine à 400 mg/m² en perfusion i.v.; 5-FU à 2400 ou à 3200 mg/m² en perfusion i.v. continue sur une période de 46 à 48 heures [conformément aux normes de soins locales]), chaque schéma étant utilisé avec ou sans bévacicumab administré conformément aux directives prescrites.

Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie déterminée par évaluation centrale indépendante à l'insu (ECII), jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables, jusqu'au retrait du consentement, jusqu'à la perte de vue au suivi ou jusqu'au décès. Seuls les résultats du schéma approuvé (BRAFTOVI administré en association avec le cétuximab et mFOLFOX6) sont décrits ci-dessous.

Le principal paramètre de mesure de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmée par ECII et a été évalué chez les 110 premiers participants soumis à la répartition aléatoire dans chaque groupe. La durée de la réponse (DR) déterminée par ECII était un autre paramètre d'évaluation de l'efficacité.

Au total, 236 patients ont été affectés aléatoirement au groupe BRAFTOVI + cétuximab + mFOLFOX6 et 243, au groupe témoin. Leur âge médian était de 61 ans; 49,5 % de ces patients étaient de sexe féminin, 59,5 % étaient de race blanche, 37,4 % étaient de race asiatique et 54,3 % avaient un indice fonctionnel ECOG initial de 0.

Tableau 16 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patients (essai BREAKWATER)

	BRAFTOVI + cétuximab + mFOLFOX6 N = 236	mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX; chacun ± bévacicumab N = 243
Âge (ans) Médiane (min.-max.)	60 (24-81)	62 (28-84)
Groupe d'âge, n (%) < 65	150 (63,6)	139 (57,2)
≥ 65	86 (36,4)	104 (42,8)
Sexe, n (%) Féminin	113 (47,9)	124 (51,0)
Masculin	123 (52,1)	119 (49,0)
Race, n (%) Blancs	141 (59,7)	144 (59,3)
Asiatiques	88 (37,3)	91 (37,4)
Noirs/Afro-américains	0	1 (0,4)
Autre/inconnue/manquante	7 (3,0)	7 (2,9)
Statut mutationnel de BRAF d'après une évaluation centrale, n (%) Présence d'une mutation V600E	226 (95,8)	224 (92,2)
Indéterminé	0	1 (0,4)
Non détecté / non précisé	10 (4,2)	18 (7,4)
Indice fonctionnel ECOG initial, n (%)		

	BRAFTOVI + cétuximab + mFOLFOX6 N = 236	mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX; chacun ± bévacicumab N = 243
0	129 (54,7)	131 (53,9)
1	103 (43,6)	98 (40,3)
Manquant	4 (1,7)	14 (5,8)
Stade lors du diagnostic initial, n (%)		
I	3 (1,3)	2 (0,8)
II	13 (5,5)	10 (4,1)
III	37 (15,7)	43 (17,7)
IV	183 (77,5)	188 (77,4)
Nombre d'organes touchés au début de l'étude, n (%)		
≤ 2	122 (51,7)	129 (53,1)
≥ 3	114 (48,3)	114 (46,9)

BRAFTOVI administré en association avec le cétuximab et mFOLFOX6 a entraîné une amélioration statistiquement significative du TRO par rapport au traitement utilisé dans le groupe témoin. Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au tableau 18 ci-dessous.

Tableau 17 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'essai BREAKWATER^a

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	BRAFTOVI + cétuximab et mFOLFOX6 N = 110	mFOLFOX6 ± bévacicumab ou FOLFOXIRI ± bévacicumab ou CAPOX ± bévacicumab N = 110
Taux de réponse objective (TRO) confirmée (par ECII)		
TRO, n (%) (IC à 95 %)	67 (60,9) (51,6-69,5)	44 (40,0) (31,3-49,3)
Réponse complète, n (%)	3 (2,7)	2 (1,8)
Réponse partielle, n (%)	64 (58,2)	42 (38,2)
Valeur p^b	0,0008	
Durée de la réponse (DR) (par ECII)		
DR médiane (IC à 95 %), mois	13,9 (8,5-NE)	11,1 (6,7-12,7)
DR ≥ 6 mois, n (%)	46 (68,7)	15 (34,1)
DR ≥ 12 mois, n (%)	15 (22,4)	5 (11,4)

DR : durée de la réponse; ECII : évaluation centrale indépendante effectuée à l'insu; IC : intervalle de confiance; N : nombre de patients; NE : non estimable; TRO : taux de réponse objective

- Le TRO a été évalué dans le sous-groupe composé des 110 premiers participants soumis à la répartition aléatoire dans chaque groupe.
- Stratification en fonction de l'indice fonctionnel ECOG et de la région géographique au moment de la répartition aléatoire; calcul par un test de Cochran-Mantel-Haenzel à un seuil alpha unilatéral de 0,001.

CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* – après un traitement antérieur

Essai BEACON CRC – CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*

Tableau 18 – Résumé du plan de l'essai clinique sur le CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*, après un traitement antérieur

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie; voie d'administration	Nombre de sujets (n)
BEACON CRC	Essai comparatif avec traitement actif, multicentrique, sans insu et à répartition aléatoire	BRAFTOVI (300 mg 1 f.p.j.) + cétuximab; voie orale	n = 220
		Irinotécan + cétuximab ou FOLFIRI + cétuximab; voie i.v.	n = 221
		BRAFTOVI (300 mg 1 f.p.j.); voie orale + cétuximab; voie i.v. + binimétinib (45 mg 2 f.p.j.); voie orale	n = 224

L'efficacité et l'innocuité de BRAFTOVI en association avec le cétuximab ont été comparées à celles des associations irinotécan-cétuximab ou FOLFIRI-cétuximab dans le cadre d'un essai comparatif avec traitement actif, multicentrique et multinational, sans insu et à répartition aléatoire (essai BEACON CRC). Pour être admis à cet essai, les patients devaient être atteints d'un CCR métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* mise en évidence par un test de dépistage des mutations du gène *BRAF*. Les patients devaient être atteints d'un CCR métastatique ayant évolué après 1 ou 2 traitements contre le cancer métastatique. Parmi les critères d'inclusion clés, on comptait l'admissibilité à un traitement par le cétuximab conformément aux exigences de la monographie locale quant à la présence de mutations du gène *RAS*, un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et l'absence de traitement antérieur par des inhibiteurs de RAF, de MEK ou des récepteurs de l'EGF. La population en IT était composée de tous les patients soumis à la répartition aléatoire.

En tout, 665 patients ont été répartis de façon aléatoire (rapport de 1:1:1) pour recevoir BRAFTOVI à 300 mg 1 fois par jour en association avec du cétuximab (dont la posologie respectait la monographie locale); BRAFTOVI à 300 mg 1 fois par jour en association avec du binimétinib à 45 mg 2 fois par jour et du cétuximab (dont la posologie respectait la monographie locale); ou le traitement de comparaison (irinotécan associé à du cétuximab ou FOLFIRI associé à du cétuximab). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Seuls les résultats observés dans le groupe ayant reçu la posologie approuvée (BRAFTOVI administré en association avec le cétuximab) sont présentés ci-après.

Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité ayant servi à comparer BRAFTOVI à 300 mg administré en association avec le cétuximab au traitement de comparaison étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse globale (TRG) selon une évaluation centrale indépendante effectuée à l'insu. Les

autres paramètres d'évaluation de l'efficacité comprenaient la durée de la réponse (DR) et la survie sans progression (SSP). Les analyses de la SG et de la SSP ont été réalisées à partir de l'ensemble d'analyse intégral, composé des patients qui ont été soumis à la répartition aléatoire. Les analyses du TRG et de la DR ont pris en compte les 220 premiers patients à avoir été randomisés soit dans le groupe BRAFTOVI-cétuximab soit dans le groupe traitement de comparaison.

Tableau 19 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patients (essai BEACON CRC)

	BRAFTOVI (300 mg 1 f.p.j.) + kétuximab N = 220	Irinotécan + kétuximab ou FOLFIRI + kétuximab N = 221
Âge (ans) Médiane (min.-max.)	61 (30-91)	60 (27-91)
Groupe d'âge, n (%) < 65	137 (62,3)	149 (67,4)
≥ 65	83 (37,7)	72 (32,6)
Sexe, n (%) Femmes	105 (47,7)	127 (57,5)
Hommes	115 (52,3)	94 (42,5)
Race, n (%) Blancs	183 (83,2)	172 (77,8)
Asiatiques	25 (11,4)	39 (17,6)
Noirs / Afro-américains	0	0
Autre/inconnue/manquante	12 (5,4)	10 (4,6)
Mutation du gène <i>BRAF</i>, n (%) V600E	201 (91,4)	201 (91,0)
Indéterminé	11 (5,0)	9 (4,1)
Indice fonctionnel ECOG au début de l'étude, n (%) 0	112 (50,9)	108 (48,9)
1	104 (47,3)	113 (51,1)
2	4 (1,8) ^b	0
Traitement antinéoplasique antérieur, n (%) Nombre de traitements antérieurs à action générale pour un cancer métastatique		
1	146 (66,4)	145 (65,6)
2	74 (33,6)	75 (33,9)
> 2	0	1 (0,5)
Traitement antérieur par l'irinotécan	114 (51,8)	117 (52,9)
Traitement antérieur par l'oxaliplatine	210 (95,5)	201 (91,0)
Stade lors de l'admission à l'étude, n (%) IV	220 (100)	221 (100)
Nombre d'organes touchés au début de l'étude, n (%) ≤ 2	117 (53,2)	123 (55,7)
≥ 3	103 (46,8)	98 (44,3)

- a) Indice fonctionnel ECOG initial d'après le cahier d'observations électronique
 b) Les 4 patients présentaient un indice fonctionnel ECOG de 1 lors de la répartition aléatoire.
 c) D'après l'évaluation du promoteur

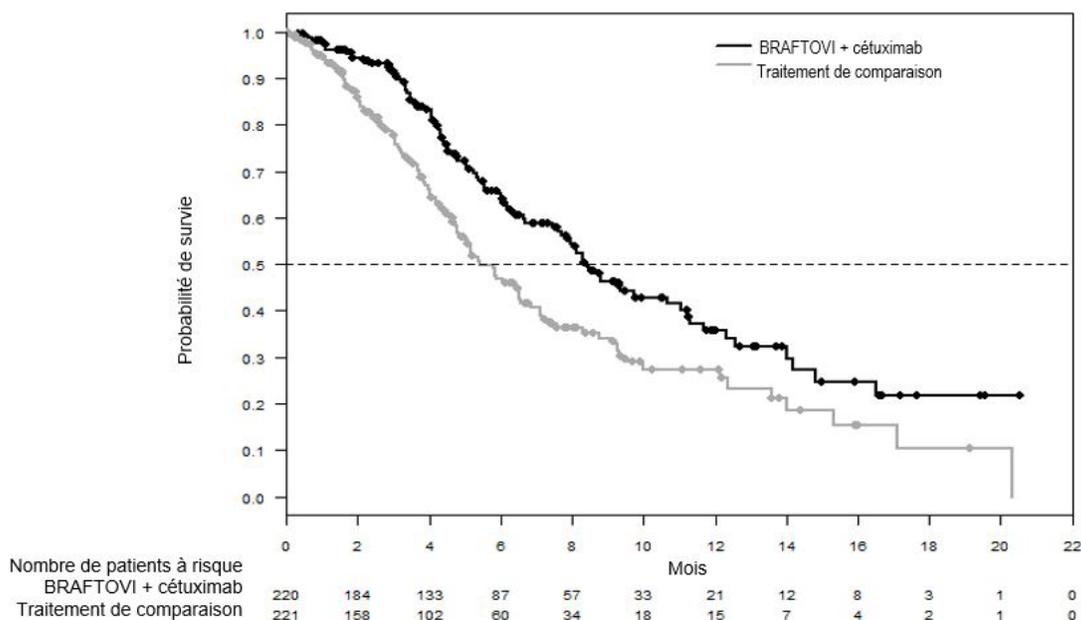
Tableau 21 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'essai BEACON CRC

	BRAFTOVI +cétuximab	Irinotécan + kétuximab ou schéma FOLFIRI + kétuximab
Survie globale		
Nombre de patients ^a	220	221
Nombre de manifestations (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
SG médiane (IC à 95 %), mois	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8-6,6)
RRI (IC à 95 %) ^{b,h}	0,60 (0,45-0,79)	
Valeur $p^{b,g}$	0,0002	
Taux de réponse globale (selon l'évaluation réalisée à l'insu par un comité indépendant)		
Nombre de patients ^c	113	107
TRG, n (%)	23 (20,4)	2 (1,9)
(IC à 95 %) ^d	(13,4-29,0)	(0,2-6,6)
Réponse complète, n (%)	6 (5,3)	0
Réponse partielle, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
Valeur $p^{b,e,g}$	< 0,0001	
Survie sans progression (selon l'évaluation réalisée à l'insu par un comité indépendant)		
Nombre de patients ^a	220	221
Nombre de manifestations (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Progression de la maladie	110 (50,0)	101 (45,7)
Décès	23 (10,5)	27 (12,2)
SSP médiane (IC à 95 %), mois	4,2 (3,7-5,4)	1,5 (1,5-1,7)
RRI (IC à 95 %) ^{b,h}	0,40 (0,31-0,52)	
Valeur $p^{b,g}$	< 0,0001	

IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse globale

- a) Essai à répartition aléatoire de phase III, ensemble d'analyse intégral
 b) Stratification en fonction de l'indice fonctionnel ECOG, de la provenance du kétuximab et de l'emploi antérieur d'irinotécan au moment de la répartition aléatoire.
 c) Le TRG a été évalué chez les 331 premiers patients soumis à la répartition aléatoire, dont 113 affectés au groupe BRAFTOVI + kétuximab et 107 affectés au groupe traitement de comparaison.
 d) Méthode Clopper-Pearson
 e) Test de Cochran-Mantel-Haenszel
 f) Contre le cancer métastatique
 g) Valeurs p unilatérales
 h) Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

Figure 2 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale lors de l'essai BEACON CRC



15. Microbiologie

Sans objet

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Lors d'une étude de toxicité subaiguë de 28 jours chez le rat, l'encorafénib a été bien toléré à des expositions plasmatiques équivalentes à celles qui entraînaient une régression tumorale dans des études de xéno greffes chez la souris. Certaines observations notables comprenaient : hyperplasie et hyperkératose de la peau et de la partie non glandulaire de l'estomac, effets indésirables sur les testicules / tubules séminifères et les épидидymes, dont une diminution du poids des organes et une absence de maturation complète des spermatozoïdes. Les effets sur les organes reproducteurs des mâles n'ont pas semblé réversibles. Les expositions ($ASC_{0-24\text{ h}}$ moyennes) atteintes à la dose sans effet nocif observé (DSENO, en l'occurrence 20 mg/kg/jour) pendant cette étude étaient environ 14 fois plus importantes que celles atteintes à l'état d'équilibre chez des patients cancéreux qui recevaient de l'encorafénib à 450 mg 1 fois par jour. Au cours d'études de toxicité de 4 semaines chez le singe, l'encorafénib a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Les principaux effets observés chez les animaux vivants ont été la diarrhée, de légères pertes de poids et une faible diminution de l'alimentation, toutes réversibles; la DSENO s'est établie à 100 mg/kg/jour et correspondait à une exposition ($ASC_{0-24\text{ h}}$ moyenne) environ 5 fois plus importante que celle atteinte à l'état d'équilibre chez des patients cancéreux ayant reçu de l'encorafénib à 450 mg 1 fois par jour.

Au cours d'études de toxicité de 13 semaines chez le rat et le singe, l'encorafénib a été bien toléré sur le plan clinique à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour. À la DSENO (20 mg/kg/jour), les marges d'exposition ($ASC_{0-24\text{ h}}$) étaient 14 fois (chez le rat) et 0,5 fois (chez le singe) plus importantes que celles

obtenues aux doses pertinentes chez l'humain. Chez le rat, les principaux effets observés ont été une perte de poids (selon divers paramètres), une variation du poids des organes (épididymes) ainsi que des manifestations pathologiques macroscopiques ou microscopiques (testicules, épididymes, estomac, peau) comparables à celles observées lors de l'étude de 4 semaines. Chez le singe, des anomalies rétinienne, relevées chez deux animaux qui avaient reçu une dose élevée (60 mg/kg/jour), ont été les seules observations notables.

Génotoxicité

L'encorafénib ne s'est pas révélé génotoxique lors du test de mutation bactérienne inverse, de la recherche d'aberrations chromosomiques au sein de cellules de mammifères ou d'études visant à évaluer la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de rats.

Cancérogénicité

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel carcinogène de l'encorafénib.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a porté expressément sur les effets de l'encorafénib sur la fertilité chez l'animal. Dans le cadre d'études de toxicologie portant sur l'administration de doses multiples pendant 4 ou 13 semaines chez le rat, une diminution du poids des testicules et des épididymes, une dégénérescence tubulaire dans les testicules et une oligospermie dans les épididymes ont été observées à des doses associées à une exposition environ 13 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose clinique (450 mg), d'après l'ASC. Aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs dans les diverses études sur la toxicité menées chez les primates non humains, que ce soit chez les mâles ou les femelles.

Lors des études sur la toxicité pour la reproduction, l'administration de l'encorafénib à des rates durant l'organogenèse à la dose de 20 mg/kg/jour (dose associée à une exposition environ 26 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée [450 mg 1 fois par jour], d'après l'ASC) a entraîné une toxicité maternelle, une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des anomalies de l'ensemble du squelette. Lors d'une étude sur le développement embryofœtal, l'administration de l'encorafénib à des lapines gravides durant l'organogenèse à la dose de 75 mg/kg/jour (dose associée à une exposition à peu près 178 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée [450 mg 1 fois par jour], d'après l'ASC) a entraîné une toxicité maternelle, une diminution du poids corporel des fœtus, une augmentation de l'incidence des anomalies de l'ensemble du squelette et une augmentation du nombre de pertes d'embryons après l'implantation, y compris du nombre d'avortements totaux. Aucune étude rigoureuse sur le passage transplacentaire n'a été menée; il est à noter cependant que les taux d'exposition plasmatique à l'encorafénib mesurés chez les fœtus de rates et de lapines ayant reçu ce médicament ont atteint respectivement jusqu'à 1,7 % et jusqu'à 0,8 % des taux d'exposition maternelle.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **BRAFTOVI**^{MD}

Capsules d'encorafénib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **BRAFTOVI**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **BRAFTOVI**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Vous prendrez **BRAFTOVI** en association avec d'autres médicaments, appelés *binimétinib*, *cétuximab* ou *mFOLFOX6* (leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine) pour le traitement de votre cancer. Vous devez lire le présent feuillet, ainsi que celui qui contient les renseignements destinés aux patients traités par les autres médicaments.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

BRAFTOVI peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Nouveaux cancers de la peau**, comme un carcinome épidermoïde cutané, un kérato-acanthome, un carcinome basocellulaire et d'autres types de mélanomes.
- **Hémorragies (problèmes de saignement)** : Ce sont des saignements graves. Ces saignements peuvent avoir lieu dans l'estomac, les intestins ou le cerveau et peuvent causer la mort.
- **Uvéite : Problème aux yeux** causé par l'inflammation d'une membrane de l'œil. Ce terme englobe l'**iritis** (inflammation de la partie colorée de l'œil) et l'**iridocyclite** (inflammation de la partie colorée de l'œil ainsi que des muscles et tissus qui aident l'œil à faire la mise au point).
- **Allongement de l'intervalle QTc** : Variation de l'activité électrique du cœur. **BRAFTOVI** peut aussi aggraver d'autres problèmes cardiaques que vous avez déjà. Votre professionnel de la santé s'assurera que votre cœur fonctionne normalement avant et pendant votre traitement.
- **Formation de caillots sanguins** : Des **thromboembolies veineuses** (caillots de sang dans une veine des bras ou des jambes) ou des **embolies pulmonaires** (caillot de sang dans un poumon) se sont produites chez des patients traités par **BRAFTOVI**.

À quoi sert **BRAFTOVI** :

Pour l'indication ci-dessous, **BRAFTOVI** a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament agit bien

comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- BRAFTOVI est utilisé en association avec d'autres médicaments (le cétuximab et mFOLFOX6 [chimiothérapie]) chez l'adulte pour traiter un type de cancer du gros intestin appelé « cancer colorectal métastatique » (CCRm). Ce cancer du gros intestin doit remplir les conditions suivantes :
 - montrer une mutation (un changement) du gène *BRAF*;
 - s'être propagé à d'autres parties du corps.

Avant que vous commenciez à prendre BRAFTOVI, on vous fera passer un test pour confirmer si ce traitement vous convient.

L'emploi de BRAFTOVI n'est pas approuvé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Pour les indications ci-dessous, BRAFTOVI a été approuvé sans conditions. Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada.

- BRAFTOVI est utilisé chez l'adulte, en association avec un autre médicament (le binimétinib), pour traiter un type de cancer de la peau appelé « mélanome ». Ce cancer de la peau doit remplir les conditions suivantes :
 - montrer une mutation (un changement) du gène *BRAF*;
 - s'être propagé à d'autres parties du corps ou ne pas pouvoir être enlevé par chirurgie.
- BRAFTOVI est aussi utilisé en association avec un autre médicament (le cétuximab) chez l'adulte pour traiter un type de cancer du gros intestin appelé « cancer colorectal métastatique » (CCRm). Ce cancer du gros intestin doit remplir les conditions suivantes :
 - montrer une mutation (un changement) du gène *BRAF*;
 - s'être propagé à d'autres parties du corps et avoir déjà été traité par d'autres médicaments contre le cancer.

Avant que vous commenciez à prendre BRAFTOVI, on vous fera passer un test pour confirmer si ce traitement vous convient.

L'emploi de BRAFTOVI n'est pas approuvé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils

doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne BRAFTOVI :

Les mutations du gène *BRAF* peuvent causer la production de protéines qui favorisent la croissance de cellules cancéreuses. BRAFTOVI cible ces protéines.

Le binimétinib, lui, cible une autre protéine qui stimule la croissance du mélanome. Ensemble, BRAFTOVI et le binimétinib peuvent aider à ralentir ou à arrêter la croissance du mélanome.

L'effet des mutations du gène *BRAF* dans les cas de CCRm est comparable. Ensemble, BRAFTOVI et le cétuximab, ou BRAFTOVI, le cétuximab et mFOLFOX6, peuvent aider à ralentir ou à arrêter la croissance du CCRm.

Les ingrédients de BRAFTOVI sont :

Ingrédient médicinal : encorafénib

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdale, copovidone, crospovidone, oxyde ferrosferrique, gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium d'origine végétale, cellulose microcristalline, vernis pharmaceutique, poloxamère 188, propylèneglycol, acide succinique et dioxyde de titane.

BRAFTOVI se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Capsules à 75 mg

N'utilisez pas BRAFTOVI dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'encorafénib ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser BRAFTOVI, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez, ou avez déjà eu, des problèmes cardiaques, y compris :
 - un syndrome du QT long. À cause de ce problème, votre cœur pourrait battre trop vite ou à un rythme irrégulier;
 - une bradyarythmie, c'est-à-dire des battements de cœur trop lents;
 - une insuffisance cardiaque;
- vous avez, ou avez déjà eu, des **problèmes aux yeux**, y compris une **uvéïte**, une **iritis** ou une **iridocyclite**;
- vous prenez certains médicaments qui pourraient modifier votre rythme cardiaque;
- vous avez, ou avez déjà eu, des **problèmes au foie**;
- vous êtes diabétique ou avez un fort taux de sucre dans le sang (**hyperglycémie**).

Autres mises en garde

Changements cutanés (éruptions, cancers de la peau et réactions cutanées graves) : BRAFTOVI peut causer des changements cutanés, y compris des éruptions cutanées et des cancers de la peau. Des réactions cutanées sévères pouvant causer la mort pourraient aussi se produire. Tout au long du traitement, votre professionnel de la santé examinera votre peau avant le traitement, tous les 2 mois pendant le traitement et durant une période pouvant aller jusqu'à 6 mois après la fin de votre traitement par BRAFTOVI, pour rechercher les signes d'un nouveau cancer de la peau. Il surveillera aussi l'apparition de réactions cutanées. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous notez des changements sur votre peau pendant et après le traitement.

Cancers non cutanés : Le traitement par BRAFTOVI peut causer un cancer dans d'autres parties du corps. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de tout signe ou symptôme de cancer.

Problèmes au foie : Le traitement par BRAFTOVI peut donner lieu à des problèmes au foie. Vous passerez des analyses de sang avant le début de votre traitement par BRAFTOVI et tous les mois pendant votre traitement. Ces analyses permettront à votre professionnel de la santé de vérifier le fonctionnement de votre foie.

Fort taux de sucre dans le sang (hyperglycémie) : Le traitement par BRAFTOVI peut faire augmenter le taux de sucre dans le sang. Votre professionnel de la santé vérifiera la quantité de sucre dans votre sang.

Pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves, voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard** » ci-dessous.

Bilan de santé et tests : Vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé avant, pendant et à la fin de votre traitement. En plus d'examiner votre peau :

- il vérifiera vos yeux, à la recherche de l'apparition ou de l'aggravation d'un problème. Il se pourrait que vous deviez consulter un spécialiste des yeux.
- il examinera votre cœur, pour s'assurer qu'il fonctionne bien.
- il vous fera passer un examen physique et des analyses sanguines.

Grossesse et allaitement :

Femmes traitées

- Si vous êtes enceinte, apte à concevoir ou croyez que vous êtes enceinte, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas prendre BRAFTOVI si vous êtes enceinte. Il pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
- Si vous êtes apte à concevoir :
 - Votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant le début de votre traitement par BRAFTOVI. Le test doit confirmer que vous n'êtes pas enceinte.
 - Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez BRAFTOVI. Employez une méthode de contraception efficace pendant le traitement par BRAFTOVI et au moins 2 semaines après la prise de la dernière dose. Le moyen contraceptif que vous utilisez ne doit pas contenir d'hormones. En effet, à cause de l'action de BRAFTOVI, ces méthodes de contraception pourraient ne pas être aussi efficaces que prévu. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes contraceptives qui pourraient vous

convenir.

- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou si vous croyez l'être pendant le traitement par BRAFTOVI.
- N'allaitiez pas durant le traitement par BRAFTOVI ni pendant au moins 2 semaines après la prise de la dernière dose.

Hommes traités

- Évitez de concevoir un enfant pendant votre traitement par BRAFTOVI.
- Pendant votre traitement par BRAFTOVI, vous devez utiliser un condom chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui est enceinte, qui l'est peut-être ou qui est apte à le devenir. Continuez d'utiliser des condoms pendant la semaine qui suit la prise de votre dernière dose.
- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire sexuelle tombe enceinte ou croit l'être pendant votre traitement par BRAFTOVI.

Hommes traités – fertilité :

- Le traitement par BRAFTOVI pourrait compromettre votre capacité à concevoir un enfant. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines : BRAFTOVI peut entraîner de la fatigue et des problèmes de la vue. Avant de conduire ou d'effectuer d'autres tâches qui nécessitent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à BRAFTOVI.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec BRAFTOVI :

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme l'itraconazole, le posaconazole et le fluconazole;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la rifampicine, la clarithromycine, la télithromycine, l'érythromycine, la ciprofloxacine, la rifabutine et la nafcilline;
- les médicaments habituellement utilisés pour traiter l'épilepsie (convulsions), comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital;
- les médicaments habituellement utilisés pour traiter un taux de cholestérol élevé, comme la rosuvastatine et l'atorvastatine;
- un médicament utilisé pour traiter l'angine de poitrine, le vérapamil;
- une plante médicinale utilisée contre la dépression, le millepertuis;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comme le ritonavir, l'amprénavig, le cobicistat, l'indinavir, le saquinavir, le nelfinavir, le bocéprévir, le télaprévir, l'éfavirenz et l'étravirine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C, comme le bocéprévir et le télaprévir;
- les contraceptifs à base d'hormones;
- les médicaments habituellement utilisés pour traiter l'hypertension (haute pression), dont le diltiazem, le bosentan, le furosémide et le losartan;
- un médicament utilisé pour traiter les troubles du sommeil, le modafinil;
- un médicament utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers, l'amiodarone;
- un médicament utilisé pour causer l'endormissement ou la somnolence, le midazolam;
- les médicaments, les suppléments et tout autre produit qui renferment de la caféine;

- un médicament utilisé pour traiter l'excès d'acidité dans l'estomac, l'oméprazole;
- un médicament utilisé pour traiter la dépression, le bupropion.

NE mangez PAS de pamplemousse et NE buvez PAS de jus de pamplemousse durant le traitement par BRAFTOVI; cela pourrait modifier la façon dont le médicament agit et causer des effets secondaires.

Comment utiliser BRAFTOVI :

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau.
- BRAFTOVI peut être pris avec ou sans nourriture.
- Prenez BRAFTOVI pendant toute la durée prescrite par votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre ce médicament, à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.

Dose habituelle :

Mélanome

Dose quotidienne totale recommandée pour l'adulte : 450 mg, ce qui correspond à la prise de 6 capsules de 75 mg 1 fois par jour.

Vous recevrez aussi un autre médicament : le binimétinib. Votre professionnel de la santé vous indiquera comment vous devez prendre ce second médicament, ainsi que la dose qui convient.

Cancer colorectal métastatique (CCRm)

Dose quotidienne totale recommandée pour l'adulte : 300 mg, ce qui correspond à la prise de 4 capsules de 75 mg 1 fois par jour.

Vous recevrez aussi un autre médicament : le cétuximab, ou le cétuximab en association avec mFOLFOX6. Le cétuximab et mFOLFOX6 sont administrés par voie intraveineuse (dans une veine). Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose vous convient et à quelle fréquence vous devrez recevoir ce ou ces médicaments.

Il se pourrait que votre professionnel de la santé diminue la dose ou interrompe le traitement temporairement ou définitivement dans les situations suivantes :

- vous avez des effets secondaires graves;
- votre maladie s'aggrave;
- votre traitement par le binimétinib ou par le cétuximab est arrêté.

Si vous avez des problèmes touchant le foie ou que vous prenez des médicaments qui pourraient interagir avec BRAFTOVI, il se peut que votre professionnel de la santé vous prescrive d'abord une dose plus faible.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop de BRAFTOVI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre

centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de BRAFTOVI et

- s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- s'il reste plus de 12 heures avant la prochaine dose, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez.
- Continuez ensuite à prendre vos capsules selon l'horaire habituel.

Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser l'oubli.

Si vous vomissez après avoir pris BRAFTOVI, ne prenez pas une dose supplémentaire. Prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de BRAFTOVI :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez BRAFTOVI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme BRAFTOVI est pris avec du binimétinib, du cétuximab ou du cétuximab et mFOLFOX6 (leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine), veuillez aussi lire le feuillet de ces produits pour en savoir plus sur leurs effets secondaires possibles.

- Douleurs, perte de sensation ou picotements dans les mains ou les pieds
- Troubles du sommeil
- Maux de tête
- Étourdissements
- Fièvre
- Fatigue
- Altération du goût
- Perte d'appétit
- Maux de ventre
- Diarrhée
- Vomissements
- Nausées
- Constipation
- Démangeaisons
- Rougeur, irritation ou craquellement de la peau
- Sécheresse de la peau
- Perte ou éclaircissement des cheveux
- Éruptions cutanées
- Épaississement des couches externes de la peau
- Augmentation de la sensibilité de la peau aux rayons du soleil
- Douleurs articulaires
- Taches foncées sur la peau

- Douleurs, faiblesse ou spasmes musculaires
- Maux de dos
- Douleurs dans les membres
- Enflure, entre autres des mains ou des pieds
- Perte de poids

BRAFTOVI peut fausser les résultats des analyses sanguines. Durant votre traitement, votre professionnel de la santé vous demandera de passer des analyses de sang. Il connaîtra ainsi les effets de BRAFTOVI sur votre sang, votre cœur, votre foie, votre pancréas, vos reins et vos muscles.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur, essoufflement, faiblesse	X		
Problèmes de saignement : maux de tête, étourdissements ou faiblesse, toux avec crachats de sang ou de caillots de sang, vomissures contenant du sang ou ressemblant à du café moulu, selles rouges ou noires rappelant le goudron, présence de sang dans les urines, maux de ventre (douleurs abdominales), saignements de nez, saignements vaginaux inhabituels			X
Dermatite acnéiforme (problème de peau / acné) : petites bosses rouges rappelant des boutons d'acné sur le visage, le cuir chevelu, la poitrine et le haut du dos; les bosses peuvent être remplies de pus	X		
Problèmes aux yeux , dont les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • uvéïte (inflammation d'une membrane de l'œil); • iritis (inflammation de la partie colorée de l'œil); • iridocyclite (inflammation de la partie colorée de l'œil ainsi que des muscles et tissus qui aident l'œil à faire la mise au point); • décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (séparation entre la base de l'épithélium pigmentaire rétinien – une partie de l'intérieur de l'œil – et la couche interne de l'œil située en dessous). 			X

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Symptômes : vision trouble, baisse de la vue, inflammation ou autre changement visuel (comme l'apparition de taches de couleur dans le champ de vision), halos (contours flous des objets), douleur, rougeur ou enflure oculaires. Les symptômes peuvent apparaître soudainement et s'aggraver rapidement.			
Problèmes cardiaques, y compris l'allongement de l'intervalle QTc (modification de l'activité électrique du cœur) : étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, essoufflement, impression d'avoir le cœur qui bat très fort, qui bat très vite ou de façon irrégulière, enflure des jambes			X
Problèmes aux reins : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, boursoufflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, volume d'urine plus faible que d'habitude ou absence totale d'urine, prise de poids		X	
Problèmes au foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle		X	
Changements cutanés : verrue d'apparition nouvelle, plaie ou bosse rougeâtre qui saigne ou ne guérit pas, ou changement dans la taille ou la couleur d'un grain de beauté		X	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			X
Problèmes d'intestin, dont la colite (inflammation de l'intestin) : diarrhée sévère ou persistante, douleurs ou crampes abdominales, douleur au rectum, saignement du rectum	X		
Hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau) : apparition soudaine de maux de tête intenses; confusion; nausées et vomissements; convulsions; perte de conscience			X
Parésie faciale (faiblesse et paralysie des muscles du visage) : perte des mouvements du visage; le visage peut sembler s'affaisser			X
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif intense, nécessité d'uriner plus souvent, sécheresse de la peau, maux de tête, vue brouillée et fatigue		X	
Hypertension (haute pression artérielle) : essoufflement, fatigue, maux de tête intenses, étourdissements ou évanouissements, sensation de tête légère, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, accélération du rythme cardiaque ou palpitations		X	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains-pieds) : rougeur, picotements et perte de sensation, peau qui pèle ou ampoules sur les mains et les pieds	X		
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		X	
Panniculite (inflammation de la couche de gras sous la peau) : bosses rouges et sensibles sur les bras, les jambes, l'abdomen, les seins, le visage ou les fesses	X		
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans un poumon) : douleur à la poitrine qui peut s'intensifier quand la respiration est profonde, essoufflement soudain, difficulté à respirer, toux, crachats sanglants			X
Cancer de la peau, y compris carcinome épidermoïde cutané, kérato-acanthome, carcinome basocellulaire et mélanome : lésion de la peau, verrue ou bosse rougeâtre qui saigne ou qui ne guérit pas		X	
Thromboembolie veineuse (caillot de sang dans une veine profonde d'un bras ou d'une jambe) : douleur à une jambe avec ou sans enflure, enflure des bras et des jambes, bras ou jambe devenant pâles ou froids, ou chauds au toucher et rouges			X

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Inconnu			
Réactions sévères de la peau (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux et pustulose exanthématique aiguë généralisée) : rougeurs, cloques et/ou desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant aussi toucher l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales; démangeaison, douleur, sécheresse de la peau avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou enflure des ganglions et petites boursouflures remplies de pus			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez entre 15 et 30 °C.

Laissez BRAFTOVI dans son flacon d'origine. Gardez le flacon hermétiquement fermé afin de le protéger de l'humidité. Ne retirez pas le dessiccant du flacon. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur BRAFTOVI :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant (www.pfizer.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 2025-07-25